

М.М. Орос, д.м.н., А.Я. Сабовчик, кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

## Сучасні методи лікування діабетичних нейропатій

Одним із найчастіших діагнозів, з яким стикається сучасний лікар незалежно від спеціалізації, є цукровий діабет (ЦД) і спричинені ним ускладнення. За останні десятиліття звертає на себе увагу різке зростання поширеності ЦД, що набуває характеру епідемії. Саме тому Всесвітня організація охорони здоров'я визначила ЦД як неінфекційну епідемію, а 2006 року Організація Об'єднаних Націй (ООН) ухвалила резолюцію про боротьбу з цим захворюванням. За всю історію ООН це була четверта резолюція щодо боротьби з хворобою після малярії, туберкульозу та ВІЛ-інфекції.



М.М. Орос

Про стрімке зростання поширеності ЦД свідчить той факт, що на початку 80-х років ХХ століття у світі налічувалося близько 30 млн хворих на цю недугу, а 2017 року цей показник уже становив 422 млн осіб [1, 2].

За останніми даними Міжнародної діабетичної федерації, 2019 року близько 463 млн дорослих у світі хворіли на ЦД [3].

Згідно з прогнозами експертів, зважаючи на тенденцію до зростання числа випадків ЦД, 2030 року кількість хворих становитиме 552 млн осіб, а вже 2035 року – 592 млн, тобто на цю недугу хворітиме близько 10% населення планети [4, 5].

ЦД небезпечний своїми наслідками; одним з основних і частих ускладнень цього захворювання є ураження периферичної нервової системи, що трапляється в 11 разів частіше, ніж у пацієнтів без діабету [9]. У понад половини пацієнтів, які страждають на ЦД, має місце діабетична нейропатія.

Діабетична нейропатія – це клінічний і субклінічний синдромокомплекс, який характеризується дифузним або вогнищевим ушкодженням периферичних нервових волокон унаслідок тривалої гіперглікемії.

За даними різних досліджень відомо, що частота діабетичної нейропатії коливається від 10 до 90% залежно від додаткових методів обстеження, а також ураховуючи критерії діагностики [6-8].

Найчастішим ураженням периферичної нервової системи внаслідок ЦД є дистальна полінейропатія; її частка становить 72% [10].

Хронічна дистальна сенсомоторна діабетична полінейропатія є серйозним ускладненням ЦД, оскільки спричиняє парези та деформує стопи; її наслідком є порушення ходи, що разом із сенсорним і вегетативним дефіцитом зумовлює розвиток діабетичної стопи, котра з'являється в 6,4% осіб, які хворіють на ЦД [9, 11].

Діабетична полінейропатія є причиною 50-75% серед усіх нетравматичних ампутацій [12]. Отже, слід розуміти, що діабетична полінейропатія є серйозним ускладненням ЦД, адже спричиняє тяжку інвалідизацію та значне порушення якості життя. Саме тому першочерговим завданням лікаря є відтермінувати розвиток ускладнень. У цьому сенсі доречно пригадати давню китайську мудрість: «Лікувати хворобу краще за 3 роки до хвороби, ніж за 3 дні до смерті».

### Патофізіологічні механізми розвитку діабетичної полінейропатії

Причини розвитку різних неврологічних ускладнень ЦД, незважаючи на високий розвиток сучасної медицини, залишаються незрозумілими й досі. Саме тому було розроблено дві основні гіпотези, котрі певною мірою дали поштовх у вивченні неврологічних ускладнень при тривалій гіперглікемії.

Перша гіпотеза була сформована на основі досліджень уражених судин і нервових стовбурів, узятих при аутопсії чи з ампутованих кінцівок від хворих на ЦД, і пояснювала ішемічний патогенез розвитку неврологічних ускладнень. Згодом було досліджено, що живильні артерії й ендоневральні судини мають потовщені стінки та звужений просвіт за рахунок дуплікації базальної мембрани, фенострації та дегенерації ендотелію й перицитів, а також інші ознаки діабетичної мікроангіопатії [13].

Коли вчені не змогли знайти кореляції між ушкодженими стінками судин і нейропатією, була висунута наступна гіпотеза – метаболічна, котра зосереджувалася на обмінних порушеннях у розвитку діабетичної нейропатії [13]. Нині існує думка, що в розвитку цього ускладнення відіграє роль поєднання обох зазначених факторів. Згідно з метаболічною гіпотезою, в основі розвитку патологічних реакцій при хронічній гіперглікемії лежить оксидативний стрес. Вважається, що в умовах гіперглікемії збільшується утворення донорів вільних електронів (нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений (НАДН) і флавінаденіндинуклеотид відновлений – ФАДН<sub>2</sub>), що через каскад реакцій спричиняє посилене утворення активних форм кисню, тобто радикалів супероксиду. Велика кількість активного кисню, ушкоджуючи мітохондріальну ДНК, активує полі-АДФ-рибозополімераза, котра, своєю чергою, пригнічує гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу (ГАФДГ). ГАФДГ виступає головним ферментом гліколітичного каскаду [14-16, 25].

Унаслідок інгібування ГАФДГ порушується регуляція метаболізму глюкози, що спричиняє активування побічних шляхів перетворення глюкози, а саме поліолового шляху, підвищеного утворення кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання, гексозамінового шляху та протеїнкінази С [14, 15, 25].

Для поліолового шляху основним ферментом є альдозоредуктаза, котра перетворює глюкозу на сорбітол із використанням великої кількості НАДН, а сорбітол під дією сорбітолдегідрогенази перетворюється на фруктозу [14-16, 25].

Через надмірне використання НАДН при активації сорбітолового шляху метаболізму глюкози порушується відновлення глутатіону, що є потужним антиоксидантом, унаслідок чого клітина стає чутливішою до окисного стресу [14, 15, 25].

Утворена в поліоловому шляху фруктоза під впливом ферментів перетворюється через фруктозо-3-фосфат на 3-деоксиглюкозон, які є активними глікуючими речовинами, що сприяють посиленому утворенню кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання [14, 25].

Глікозилювання – це процес, який виникає в умовах гіперглікемії, коли глюкоза неферментативним шляхом приєднується до молекули білка. Це все зумовлює функціональні ушкодження клітини внаслідок структурної

модифікації як білків на поверхні клітини, так і білків, які регулюють транскрипцію певних генів.

Також посилене утворення кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання спричиняє утворення прозапальних цитокінів (інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлини – TNF), молекул адгезії (ICAM-1 і VCAM-1), вазоконстрикторів (ендотелін-1) і ростових факторів, порушуючи функцію судин, що зумовлює порушення мікроциркуляції [14-16, 25].

Активація гексозамінового шляху виникає в тих самих гіперглікемічних умовах, коли частина глюкози, що не метаболізувалася під впливом глутамінфруктозо-6-фосфатамінотрансферази, перетворюється на уридиндифосфат-β-D-N-ацетилглюкозамін. Останній, глікозилюючи білки за залишками серину та треоніну, спричиняє підвищення експресії трансформувального фактора росту-β, інгібітора активатора плазміногену-1 і фактора росту тромбоцитів, наслідком чого є посилення гемокоагуляції та розвиток судинної дисфункції [14, 15, 25].

Наступним наслідком гіперглікемії є зростання синтезу діацилгліцеролу, що активує класичні ізоформи ферменту протеїнкінази С. Активна протеїнкіназа С діє декількома шляхами: по-перше, посилює синтез ендотеліну-1, простагландину Е2 та тромбоксану А2, котрі є вазоконстрикторами; по-друге, зменшує синтез NO та простагліну – речовин, які є потужними вазодилаторами; по-третє, збільшує синтез фактора росту тромбоцитів, фібронектину, інгібітора активатора плазміногену-1, що збільшує ризик тромботичних ускладнень [14, 15, 25].

Усі вищезазначені метаболічні зміни зумовлюють як ушкодження клітин судинної стінки, що спричиняє порушення мікроциркуляції в органах-мішенях, так і безпосереднє ураження органів-мішеней.

### Аналітичний підхід до розуміння розвитку клінічної картини при діабетичних нейропатіях

Для розуміння розвитку неврологічної симптоматики при ЦД слід детально вивчити гістологічні та фізіологічні особливості периферичних нервів.

Відомо, що залежно від наявності в нервовому волокну мієлінової оболонки, швидкості проведення ним нервового імпульсу, а також з огляду на діаметр волокна, розрізняють такі типи нервових волокон: А (α, β, γ, δ), В та С [17, 18].

Класифікація побудована так, що розподіл відбувається за порядком зменшення діаметра волокна. Волокна типу А є найтовстішими за рахунок мієлінізації нервового волокна; швидкість проведення ними

Продовження на стор. 44.

## Сучасні методи лікування діабетичних нейропатій

### Продовження. Початок на стор. 43.

нервового імпульсу також є найбільшою. Кожен наступний тип волокна є тоншим за попередній; швидкість проведення ним нервового імпульсу зменшується. Класифікація завершується безмієліновими волокнами, швидкість проведення котрими найменша, тобто волокнами типу С.

Волокна типу А<sub>α</sub> проводять рухову та пропріоцептивну інформацію. Типом А<sub>β</sub> проводиться інформація про тиск і дотик, а також вібраційну чутливість. Волокна А<sub>γ</sub> несуть моторну інформацію до інтрафузальних м'язових волокон, А<sub>δ</sub> проводять температурну та больову чутливість. Волокна типу В утворюють прегангліонарні волокна автономної нервової системи, а типу С несуть інформацію про біль і температуру (разом з А<sub>δ</sub>), барорецепцію (разом з А<sub>β</sub>), а також містяться в постгангліонарних симпатичних волокнах [17, 19, 20].

Різні дослідження підтверджують, що ураження нерва починається з ушкодження волокон типу С [21-23]. Про першочергове ураження найтонших волокон свідчить і розвиток клінічної картини хронічної сенсомоторної діабетичної полінейропатії. Часто пацієнти з ЦД 2 типу звертаються насамперед до неврологів зі скаргами на дискомфорт у ногах, що проявляється відчуттям печіння, поколюванням, болем, парестезіями й іншою позитивною чутливою симптоматикою. Водночас можуть на себе звернути увагу сухість і стоншення шкіри (можливо зі злущуванням епідермісу й облісінням дистальних відділів ніг). Вищезазначені симптоми вказують на ураження волокон типу С. Уже на цьому етапі обстеження пацієнта (чи пізніше) виникають порушення з боку внутрішніх органів, що може вказувати на ураження волокон типу В, а саме прегангліонарних волокон автономної нервової системи.

Із розвитком хвороби гіперестезія змінюється на гіпестезію – знижується насамперед поверхнева чутливість, що, можливо, є наслідком ураження волокон А<sub>δ</sub>. За найтяжчих станів спостерігається зниження глибокої чутливості, а також виникають парези та паралічі. Це свідчить про те, що до процесу залучилися найбільш мієлінізовані волокна нервової системи. Отже, розвиток неврологічних ускладнень ЦД розпочинається з ураження волокон типу С та завершується ураженням волокон типу А<sub>α</sub>.

Лікування потрібно розпочинати, коли в пацієнта виникає позитивна чутлива симптоматика, тобто вже є ознаки ураження волокон типу С, а також намагатися призупинити подальше прогресування нейропатії.

Що стосується гострих діабетичних нейропатій, то, найімовірніше, вони виникають унаслідок тромбозів *vasa nervorum*, а отже, розвиваються так звані ішемічні нейропатії.

### Сучасні принципи лікування діабетичної полінейропатії

Як уже було сказано, насамперед варто проводити профілактику розвитку діабетичної полінейропатії. Згідно з даними досліджень, для профілактики та лікування діабетичних ускладнень, у т. ч. нейропатії, основним є жорсткий діабетичний контроль.

В одному з Кокранівських оглядів, до якого було включено 17 рандомізованих досліджень, вивчався вплив жорсткого контролю глікемії на розвиток діабетичної полінейропатії. До 7 досліджень включали пацієнтів із ЦД 1 типу, до 8 – з ЦД 2 типу, до 2 – з обома типами ЦД [24].

Жорсткий контроль глікемії при ЦД 1 типу мав значний ефект у профілактиці діабетичної нейропатії (порівняно зі стандартною терапією). При ЦД 2 типу жорсткий контроль також забезпечував кращі результати, але вони не були статистично значущими ( $p=0,06$ ) [24].

Варто зазначити, що при жорсткому глікемічному контролі зростає частота виникнення гіпоглікемічних станів, а це потрібно враховувати в призначенні лікування й завжди зважати на користь/ризик.

Наступна ланка, на котру потрібно впливати для сповільнення прогресування ускладнень ЦД, – патогенетична.

Як зазначалося вище, розвиток ускладнень відбувається в результаті оксидативного стресу та його наслідків, а саме поліолового шляху, підвищеного утворення кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання, гексозамінового шляху й активації протеїнкінази С. Для втручання в поліоловий шлях розроблялася група препаратів – інгібітори альдозоредуктази, котрі теоретично були багатонадійними. Проведені дослідження вказували на позитивний ефект від лікування цією групою препаратів [26-29]. Утім, Кокранівський огляд, де було проаналізовано 32 рандомізовані контрольовані дослідження, виявив, що ці випробування мали значні методологічні недоліки. Встановлено, що суттєвої різниці в лікуванні між досліджуваними та контрольними групами не було. Отже, автори дійшли висновку, що ця група препаратів не має значної користі при лікуванні діабетичної полінейропатії [30].

Для боротьби з кінцевими продуктами неферментативного глікозилювання вивчався їхній інгібітор – аміногуанідин. Хоча проведені досліди на щурах і показали хороший ефект цього препарату, в клінічній практиці він не використовувався через значний токсичний ефект на організм [15, 31-34].

Також варто зазначити, що проводяться експериментальні дослідження інгібіторів протеїнкінази С; вони показують ефективні результати, але за межі доклінічної стадії вивчення ці речовини не вийшли [35-38].

Для боротьби з оксидативним стресом сьогодні досить широко використовується α-ліпоева кислота; численні дослідження вказують на її ефективність у протекції нервових волокон при ЦД порівняно з плацебо. Згідно з даними, α-ліпоева кислота значно покращує як суб'єктивні відчуття, так і об'єктивні показники [39-44]. Проведені метааналізи, котрі вивчали ефективність α-ліпоевої кислоти, вказують на те, що вона (дозою 600 мг/добу при тривалості лікування понад 3 тиж) є безпечною, зменшує позитивну неврологічну симптоматику та неврологічний дефіцит, а також покращує провідність [45, 46]. Але Кокранівського огляду щодо α-ліпоевої кислоти наразі немає.

Дуже часто в практиці можна зустріти застосування вітамінів групи В для лікування захворювань периферичної нервової системи. Існують дослідження, що вказують на здатність бенфотіаміну впливати на внутрішньоклітинний рівень глюкози (бере участь у пентозофосфатному циклі), а відтак, запобігати ушкодженню

клітин. Слід зазначити, що даних недостатньо, тому потрібно проводити подальші дослідження [47-49].

У Кокранівському огляді є дані стосовно використання вітамінів групи В для лікування нейропатії, у т. ч. діабетичних. Цей огляд включав 13 досліджень, у яких брали участь пацієнти ( $n=741$ ) з діабетичною чи алкогольною полінейропатією; лише одне випробування показало можливий короткотривалий ефект від 8-тижневого лікування бенфотіаміном при алкогольній полінейропатії. Також було показано, що лікування α-ліпоевою кислотою є ефективнішим, аніж прийом вітамінів групи В [50].

Наступною ланкою терапії є симптоматичне лікування, що насамперед спрямоване на боротьбу з нейропатичним больовим синдромом.

У 2014 році була опублікована оглядова стаття, де зазначалося, що прегабалін, дулоксетин, амітриптилін, габапентин та опіоїди є ефективними в боротьбі з діабетичним нейропатичним болем [51].

У 2017 році був проведений систематичний огляд, до якого включили 106 рандомізованих контрольованих досліджень, які вивчали діабетичний нейропатичний біль. У цьому огляді ефективність у боротьбі з нейропатичним болем (порівняно з плацебо) довели дулоксетин і венлафаксин (помірна сила доказів). Ефективними препаратами (але з низькою доказовістю) були прегабалін, окскарбазепін, трициклічні антидепресанти, атипівні опіоїди, ботулотоксин; не довели своєї ефективності габапентин, типові опіоїди, капсаїцин локально (тут також доказовість є низькою) [52].

У дослідженні 2019 року показано, що і дулоксетин, і габапентин є ефективними в лікуванні болю при діабетичній полінейропатії. Перевагою габапентину є швидше настання знеболювального ефекту [53].

У січні 2020 року Американська діабетична асоціація опублікувала «Стандарти медичної допомоги при діабеті – 2020», де зверталася увага на схвалення FDA, Health Canada та European Medicines Agency прегабаліну й дулоксетину в боротьбі з нейропатичним болем при діабеті [56].

Прегабалін є найбільш вивченим препаратом для лікування дистальної діабетичної нейропатії; більшість досліджень повідомили про його сприятливий вплив зі зменшенням болю щонайменше на 30-50% [56]. Прегабалін має хороший терапевтичний ефект зі швидким настанням дії. Слід розпочинати з дози 75 мг/добу, досягнувши через тиждень підтримувальної дози – 150 мг/добу; максимальна доза – 600 мг/добу. Побічні ефекти прегабаліну можуть бути вираженішими в пацієнтів похилого віку, що можна нівелювати нижчою стартовою дозою та поступовішою титрацією [56].

Лінбаг (компанія Sandoz) – єдиний прегабалін в Україні дозою 50 мг, який суттєво покращує переносимість першої дози й підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

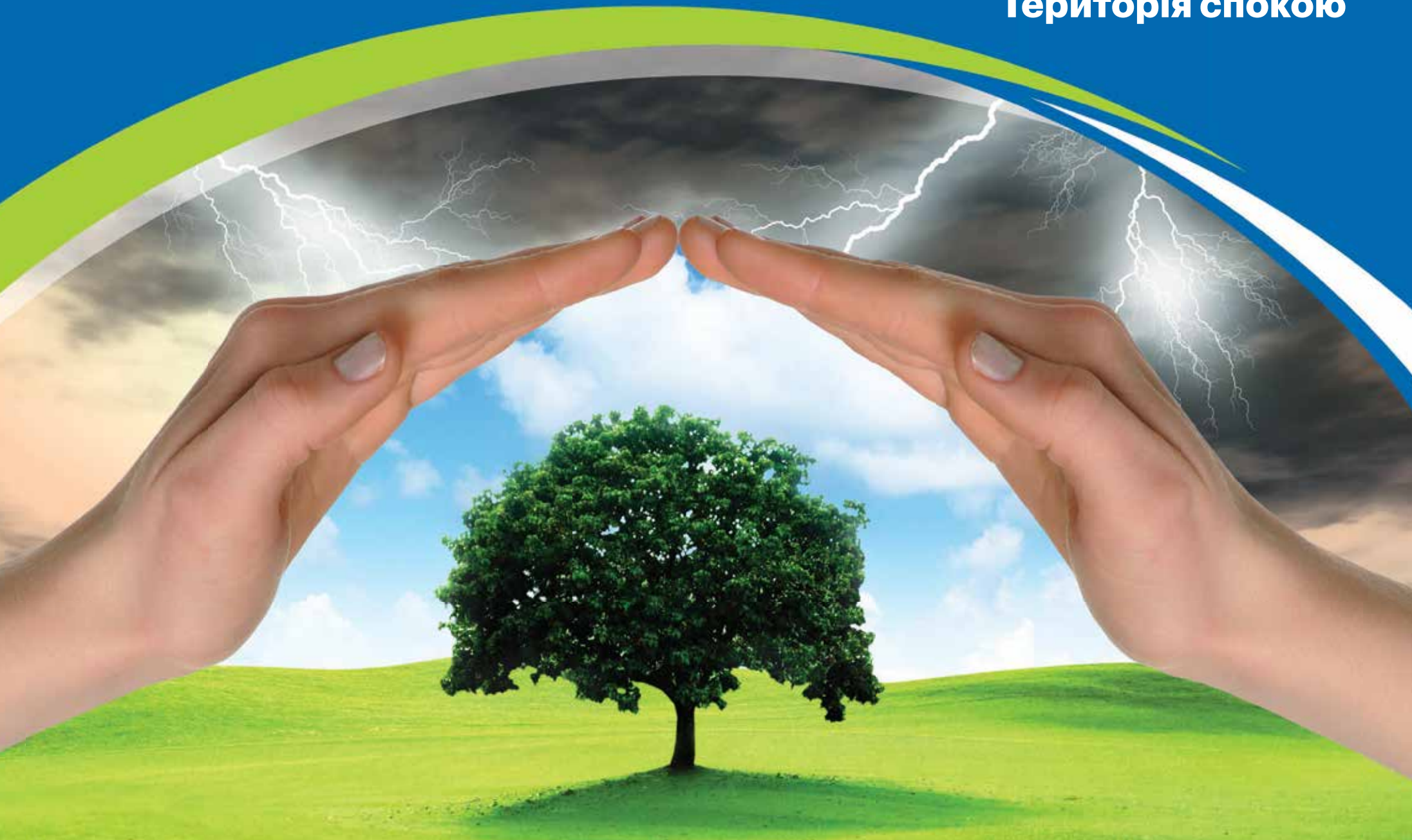
### Висновки

- ЦД і його ускладнення є серйозним викликом для науковців XXI століття. Щороку медична спільнота накопичує нові знання щодо розуміння цієї проблеми; розробляються нові методи лікування.
- Основним завданням для профілактики ускладнень ЦД (як доводять результати досліджень) є жорсткий контроль рівня глікемії.
- Хороший вплив на патогенетичний механізм має α-ліпоева кислота, котра довела свою ефективність у багатьох дослідженнях.
- Згідно з даними оглядів, вітамінотерапія не дала результатів при лікуванні діабетичної полінейропатії.
- Для лікування больового синдрому найбільш вивченими препаратами є прегабалін і дулоксетин, які довели значну ефективність. Перевагою прегабаліну є швидке настання дії. В Україні Лінбаг (прегабалін компанії Sandoz) – єдиний препарат, який має мінімальне дозування 50 мг. Це сприяє кращій переносимості стартової дози та в підсумку підвищує прихильність пацієнтів до лікування прегабаліном.

# ЛІНБАГ

- перша лінія терапії нейропатичного болю<sup>1</sup>
- препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу<sup>2</sup>
- швидке регресування симптомів тривоги<sup>3</sup>

Територія спокою



**Показання. Епілепсія.** Препарат Лінбаг призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. **Генералізований тривожний розлад.** Препарат Лінбаг призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. **Нейропатичний біль.** Препарат Лінбаг призначають для лікування нейропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. **Генералізований тривожний розлад.** Доза, яку розділяють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переоцінювати необхідність продовження лікування. Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від ефективності та переносимості препарату окремим пацієнтам дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНБАГ (Pregabalin).** **Склад:** діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 50 мг, або 75 мг, або 150 мг, або 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль. Генералізований тривожний розлад. Епілепсія. **Термін придатності.** 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Лінбаг дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Даних немає. РП № UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08, № UA/15586/01/02, заявник ТОВ "Сандоз Україна".

**Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.** Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs\_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

1. NICE clinical guideline. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Last updated 2019.

2. BORWIN BANDELOW. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012.

3. О.А. Левада. Прегабалин: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства. НейроNEWS 1 (20) 2010.

3-14-ЛИН-РЕЦ-1219