

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Сучасні підходи до лікування больової діабетичної нейропатії



В.І. Паньків

Цукровий діабет (ЦД) – це група метаболічних (обмінних) захворювань, що характеризуються хронічною гіперглікемією внаслідок порушень секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. Хронічна гіперглікемія за наявності ЦД супроводжується ураженням, дисфункцією і недостатністю різних органів, особливо очей, нирок, нервів, серця і кровоносних судин.

ЦД – найнебезпечніший виклик людству у XXI столітті. ЦД визначений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як неінфекційна епідемія, саме у зв'язку з цим 2006 року прийнята резолюція ООН про боротьбу з ЦД. Це четверта за всю історію ООН резолюція про захворювання, перші три були присвячені боротьбі з малярією, туберкульозом, ВІЛ-інфекцією. Якщо на початку 1980-х рр. хворих на ЦД було близько 30 млн, то сьогодні їх уже понад 275 млн, а, за прогнозами експертів ВООЗ, через покоління очікується понад 350 млн. До того ж майже у 500 млн людей наявні ознаки метаболічного синдрому.

Діабетична полінейропатія (ДПН) – одне з найчастіших ускладнень ЦД. Це комплекс клінічних і субклінічних синдромів, кожний з яких характеризується дифузним або вогнищевим ураженням нервових волокон унаслідок ЦД. У патологічний процес можуть залучатися різні відділи нервової системи – головний і спинний мозок, периферичні соматичні й вегетативні нерви з формуванням відповідної клінічної симптоматики. ДПН – не тільки найбільш поширене пізнє ускладнення ЦД, що знижує якість життя хворого, а й важливий фактор розвитку інших пізніх ускладнень, насамперед синдрому діабетичної стопи. Хворим на ЦД проводиться 40-70% усіх нетравматичних ампутацій нижніх кінцівок. Із формуванням діабетичної автономної нейропатії пов'язані зниження або відсутність ознак гіпоглікемії, порушення всмоктування вуглеводів із шлунково-кишкового тракту, зміна біодоступності пероральних цукрознижувальних засобів, що погіршує перебіг ЦД. Тому рання діагностика, профілактика та адекватне лікування нейропатії мають велике значення.

Полісиндромність проявів ДПН призводить до погіршення якості життя хворих, а порушення, що виникають у всіх органах і системах, змушують їх звертатися до лікарів різних спеціальностей – терапевтів, кардіологів, гастроентерологів, урологів тощо. Доступні на сьогодні чутливі методи дозволяють виявити порушення функцій нервової системи за відсутності скарг і клінічних проявів.

Однією із найпоширеніших форм ураження периферичної нервової системи є дистальна ДПН. Тривалий час процес може перебігати приховано або симптоми можуть здаватися настільки незначними, що не усвідомлюються ні хворим, ні лікарем. Найбільш часто відзначається больовий синдром, що є відображенням пошкодження дрібних волокон. Біль буває настільки інтенсивним, що порушує нічний сон. Спочатку біль виникає у стані спокою, потім стає постійним. Часто хворих турбують парестезії, оніміння, відчуття печіння в ділянці підшви, які іноді стають настільки інтенсивними, що заважають ходьбі. Також відзначаються больочі судоми в гомілкових м'язах, рідше – у м'язах стоп. Зазвичай судоми виникають у стані спокою. Хворих також турбують підвищена стомлюваність,

схуднення ніг і рук. Знижується чутливість (вібраційна, больова, температурна, тактильна), унаслідок чого виникає загроза неконтрольованих хворим термічних і механічних травм, опіків, обморожень. Це, у свою чергу, може призводити до виникнення виразок, які довго не загоюються, гангрени, ампутацій. Слід зазначити, що початкові етапи ДПН можуть обмежуватися винятково больовою симптоматикою. Згідно з даними клініко-епідеміологічних досліджень, до 20% пацієнтів з ДПН мають значиму больову симптоматику (рис.).

Епідеміологія

- ❖ Діабетична нейропатія – найчастіше ускладнення ЦД
- ❖ Діагностується у 7,5-10% хворих з уперше виявленим ЦД 2 типу
- ❖ Близько 50% хворих з діабетичною полінейропатією мають безсимптомну форму
- ❖ Больова форма діабетичної полінейропатії трапляється в 10-20% випадків

Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 1518-1522.

Рис. Епідеміологія діабетичної нейропатії

ДПН також поділяється на периферичну соматичну й периферичну вегетативну нейропатії, а також на центральну нейропатію, що виявляється змінами функціонування головного та спинного мозку. Периферична соматична нейропатія трапляється найчастіше, її відзначають у 15,5-47,6% хворих на ЦД, і показник поширеності цього ускладнення багато в чому залежить від методів, які застосовують для виявлення нейропатії.

Больовий синдром у пацієнтів із ДПН

Варто зазначити, що саме больовий синдром посідає провідне місце в клініці ДПН. Основна частка хворих із ДПН – це особи похилого віку з наявністю супутньої патології, за якої відзначається больовий синдром (артрити, вертеброгенний больовий синдром, хронічна артеріальна або венозна недостатність нижніх кінцівок та ін.). У таких випадках лікарі не завжди здійснюють належний діагностичний пошук, не звертаючи уваги на особливий різновид болю – **нейропатичний біль унаслідок діабетичної нейропатії**.

Нейропатичний біль – це біль, пов'язаний із первинним ураженням нервової системи. Унаслідок ураження периферичних нервів (локальної демієлінізації, дегенерації аксонів) на периферії виникає ектопічна імпульсація, що нервовими волокнами досягає центральної нервової системи, в якій формується вогнище патологічного збудження й виникає відчуття болю.

Нейропатичний біль має деякі особливості. Насамперед, він супроводжується специфічними розладами чутливості. Дуже характерною для нейропатичного болю є алодинія – поява болю у відповідь на стимул, що за нормальних умов не викликає болю. У таких випадках хворі

відчувають сильні болі за найменшого дотику, іноді навіть під час подуву вітру. Розрізняють температурну й механічну алодинію. Механічна алодинія поділяється на статичну, що виникає під час тиску на фіксовану точку шкірного покриву, і динамічну, що виникає в результаті дії стимулів, що рухаються, наприклад під час легкого подразнення шкіри пензликом або пальцем.

За наявності нейропатичного болю часто спостерігаються гіперестезія, гіпералгезія, гіперпатія, невралгія.

За наявності гіпералгезії чутливість до больового стимулу виявляється значно вищою, ніж очікується в нормі. У разі гіперпатії суб'єктивна відповідь як на больовий, так і на не больовий стимул є надмірною і часто зберігається протягом довгого часу вже після припинення подразнення. Пацієнта також турбує спонтанний біль, що виникає за очевидної відсутності будь-якого зовнішнього впливу; біль, зазвичай, носить пекучий, колючий характер. Відчуття лоскотання, безболісного поколювання або інші подібні належать до парестезій; якщо ці відчуття спричиняють біль, то їх називають дизестезіями.

Відповідно до клінічної класифікації виділяють два основних варіанти дифузної ДПН – гостру больову (хвороба малих волокон) і хронічну больову (ураження великих і малих волокон) нейропатію.

Гостра больова нейропатія трапляється досить рідко й становить не більше 5% випадків у структурі больових форм ДПН. Вона характеризується розвитком важкого больового синдрому: біль носить пекучий або прострілюючий характер, характерні гіперестезія (навіть в результаті контакту з одягом), алодинія, больочі парестезії. Крім того, у пацієнтів із гострою больовою ДПН порушується сон, розвиваються депресивні розлади, а також різко знижується маса тіла. Гостра больова діабетична нейропатія частіше розвивається за наявності ЦД 1 типу; як правило, маніфестує раптово, особливо після тривалих станів декомпенсації або початку лікування інсуліном чи пероральними цукрознижувальними препаратами; поєднується з автономною нейропатією. За умови занадто швидкого досягнення стану компенсації ЦД за допомогою інтенсивної інсулінотерапії можливий розвиток так званого інсулінового невриту, коли достатньо виражена больова симптоматика практично не супроводжується зниженням чутливості, за винятком температурної.

Тривалість перебігу гострої больової діабетичної нейропатії становить 6-12 міс незалежно від проведеної терапії. Патогенетичне лікування, зокрема призначення препаратів альфа-ліпоевої кислоти, не ефективне.

Хронічна больова діабетична нейропатія трапляється набагато частіше. Для неї характерні поступовий початок, інтермітуючий перебіг, наявність чіткого зв'язку між вираженістю больового синдрому й рівнем глікемії і, відповідно, зменшення симптомів за умови досягнення

компенсації ЦД. Хворі скаржаться на оніміння, печіння в нижніх кінцівках, поколювання, прострілюючий біль, відчуття стороннього предмета під стопою. Ця форма нейропатії перебігає довгостроково й супроводжується поступовим зниженням чутливості, що підвищує ризик розвитку синдрому діабетичної стопи.

Точні причини формування нейропатичного болю у пацієнтів із ДПН дотепер до кінця не вивчені, і найчастіше у пацієнтів із наявністю/відсутністю больового синдрому морфологічних розбіжностей уражених периферичних нервів не визначається. Разом із тим не можна не відзначити, що під час розгляду патогенезу ДПН увага вчених в основному звертається до значення в її розвитку метаболічних і судинних чинників, у той час як можливість впливу на складні патофізіологічні механізми формування власне больового синдрому найчастіше не розглядається. **Ще одна суперечність полягає в тому, що ефективність препаратів, які впливають на ті або інші аспекти патогенезу нейропатії, зазвичай, оцінюється лікарями за впливом на вираженість больового синдрому, діяти на безпосередні механізми формування якого покликані інші лікарські засоби.**

Наявність хронічного больового синдрому негативно впливає на різні аспекти життя пацієнта, так чи інакше призводячи до зниження мотивації щодо дотримання режиму призначеного лікування. За цих умов підвищується ймовірність декомпенсації ЦД, а отже, пришвидшуються темпи прогресування його ускладнень, у тому числі й ДПН. У зв'язку із цим ефективне лікування нейропатичного болю у хворих на ЦД дуже важливе як для поліпшення якості життя хворого, так і для прогнозу захворювання в цілому.

На сьогодні в лікуванні больової ДПН залишається багато невирішених питань. Найважливішим завданням неврологів та ендокринологів є підвищення ефективності терапії, оскільки навіть на сучасному етапі розвитку наших знань про це ускладнення ЦД у значній частині пацієнтів ефективність проведеного лікування недостатня або відсутня. Поки що, на жаль, неможливо встановити, на якому етапі перебігу ДПН у конкретного пацієнта провідну роль відіграють метаболічні порушення, ендотеліальна дисфункція, незворотні органічні зміни периферичних нервів або центральні механізми формування больового синдрому.

Сьогодні доведено, що найбільш ефективним у терапії больового нейропатичного синдрому є призначення трициклічних антидепресантів і антиконвульсантів. Разом із тим у клінічній практиці спостерігається парадоксальна ситуація: значно частіше призначають препарати, відносно впливу яких безпосередньо на інтенсивність больового синдрому відсутня переконлива доказова база: актовегін, нікотинова кислота, пентоксифілін, вітамін Е, мілдронат, вобензим та ін.

Крім того, як свідчать дані досліджень частоти призначення різних препаратів ендокринологами та лікарями інших

спеціальностей у хворих із ДПН, дотепер зберігається практика призначення останнім нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Варто підкреслити, що за наявності **больової ДПН НПЗП абсолютно неефективні і можуть бути використані на початковому етапі винятково як терапія ex juvantibus для підтвердження або спростування діагнозу.**

Сьогодні для лікування нейропатичного болю вважається обґрунтованим застосування трициклічних антидепресантів, протисудомних засобів, опіатів, деяких антиаритмічних препаратів (мексилетину) і місцевих анальгетиків (лідокаїну). У профілактиці прогресування ДПН, безумовно, важливого значення надають досягненню компенсації ЦД.

Габапентин у лікуванні больової ДПН

Габапентин почали застосовувати в 1994 р. як протисудомний препарат у хворих на епілепсію. Під час відкритих досліджень його ефективності були отримані дані щодо позитивного впливу на больовий синдром, у тому числі й у хворих з больовою ДПН. Габапентин є циклічним структурним аналогом γ -аміномасляної кислоти – нейротрансмітера, що відіграє роль у передачі болю та її модуляції. Ефективність габапентину за наявності нейропатичного болю вивчалася в адекватних контрольованих клінічних дослідженнях у достатнього числа пацієнтів.

Так, ефективність габапентину була підтверджена в подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні у 165 хворих на ДПН. Результати інших подвійних сліпих плацебо контрольованих досліджень свідчать про те, що габапентин є одним із найбільш ефективних засобів у лікуванні нейропатичного болю у пацієнтів з ДПН.

Враховуючи безпечність і переносимість терапії, габапентин цілком може бути препаратом вибору для лікування пацієнтів з больовою ДПН. Слід зазначити, що цей препарат в знижених дозах може призначатися пацієнтам із діабетичною нефропатією та порушеною функцією нирок.

Механізм терапевтичної дії габапентину полягає в блокуванні центральних механізмів больового синдрому, посиленні гальмівного впливу вищерозташованих відділів центральної нервової системи на відповідні центри болю, а також у модулюванні електричного потенціалу кальцієвих каналів. У низці досліджень показано, що застосування габапентину в пацієнтів із ДПН виявилось ефективнішим у плані зменшення больового синдрому за меншої кількості побічних ефектів порівняно з призначенням амітриптиліну. Анальгезивний ефект габапентину на сьогодні підтверджено в 4 великих дослідженнях, у яких взяли участь понад 1 тис. хворих із больовим синдромом унаслідок ДПН, герпетичної нейропатії, інших захворювань, які є причиною виникнення нейропатичного болю. Цим пояснюється таке широке використання габапентину у світі для знеболення у пацієнтів із нейропатичним болем, зокрема у хворих із ДПН.

На фармацевтичному ринку України широко використовується препарат **Габагама®** (габапентин) німецької фармацевтичної компанії «Вьорваг Фарма», який допомагає у вирішенні проблеми лікування больового синдрому унаслідок ДПН.

Габагама® має біоеквівалентність оригінальному габапентину, випускається в дозі 100 мг, 300 мг або 400 мг в упаковках по 20 та 50 капсул.

На базі клініки Українського НПЦ ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України проведено дослідження ефективності й безпечності препарату Габагама® як засобу симптоматичної терапії пацієнтів

із ДПН. Відзначено статистично достовірне зменшення вираженості больового синдрому під час застосування препарату Габагама®. Так, початковий показник інтенсивності болю становив 7 балів. Через 2 тиж лікування він знизився до 5 балів, через 3 тиж – до 3,4 бала і через 4 тиж – до 2 балів ($p < 0,05$ порівняно з початковим показником). Враховуючи типову картину ДПН з характерним розвитком больового синдрому переважно в нічні години, оцінювалися порушення сну за допомогою відповідної шкали. Показник, що характеризує розлади сну внаслідок больового синдрому, становив 6,4 бала – на початку лікування, 4,7 бала – через 2 тиж, 3,4 бала – через 3 тиж і 2,1 бала – через 4 тиж.

Проведене дослідження показало, що препарат Габагама® (100, 300 або 400 мг габапентину в одній капсулі) є високоефективним засобом лікування периферичної

симетричної сенсомоторної полінейропатії у хворих на ЦД. Призначення препарату сприяло зменшенню клінічних проявів ДПН: усувало больовий синдром, поліпшувало різні види чутливості, сприяло підвищенню функціональних можливостей хворих та покращувало контроль над ЦД.

Рекомендовано призначати препарат Габагама® за такою схемою: у перший день доза препарату становить 300 мг увечері; на другий день її збільшують до 600 мг – по 300 мг уранці та увечері; на 3-й день доза зростає до 900 мг – по 300 мг 3 рази на добу. Надалі можна збільшувати добову дозу препарату (може становити від 600 до 3600 мг за 3 прийоми).

Висновки

Аналізуючи власні результати та дані досліджень різних авторів, можна дійти таких висновків.

- Адекватна терапія ДПН, що ґрунтується на поєднанні симптоматичних і патогенетичних препаратів, дає можливість значною мірою зменшувати клінічні прояви цього ускладнення і таким чином поліпшити якість життя пацієнтів.

- Препарат Габагама® є високоефективним засобом симптоматичної терапії хворих із больовою ДПН. Його призначення сприяє зменшенню больового синдрому, поліпшенню сну. Препарат добре переноситься пацієнтами.

- Габагама® як антиконвульсант нового покоління з мінімальними побічними ефектами порівняно з трициклічними антидепресантами є новим словом у лікуванні нейропатичного болю у хворих на ЦД, дає можливість зробити крок уперед на допомогу пацієнтам із больовим синдромом і поліпшити якість їхнього життя.

Список літератури знаходиться в редакції.

3v

Габагама®

Усуває біль

**ГАБАГАМА® –
усуває нейропатичний біль,
повертає життя якість**

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ» Німеччина
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua.
Реєстраційне свідоцтво № UA/3989/01/02, UA/3989/01/03, № UA/3989/01/01