Пацієнт із цукровим діабетом на прийомі у невролога

У лютому 2020 року в Києві розпочала роботу «Школа ендокринолога» – сучасний науково-освітній простір для поглибленого вивчення, спілкування, обміну досвідом та підвищення кваліфікації фахівців з ендокринології. У межах співпраці та надання спільних консультацій ендокринологів і неврологів доцент ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», к. мед. н. Тетяна Вікторівна Юдіна розглянула аспекти лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) із неврологічною симптоматикою. До вашої уваги представлено огляд її доповіді.

Т.В. Юдіна

Лекторка зазначила, що неврологи та ендокринологи мають значну частку спільних пацієнтів. Зокрема, практично у кожного хворого на ЦД є неврологічна симптоматика. Складність ведення таких коморбідних пацієнтів було проілюстровано у процесі обговорення декількох клінічних випадків.

Клінічний випадок № 1

Пацієнтка М., 50 років. Скарги на швидку стомлюваність, розсіяність уваги, зниження працездатності; опущення лівої повіки, утруднення концентрації зору; мерзлякуватість кистей рук та стоп, печіння у стопах, що посилюється уночі, сухість шкіри стоп, відчуття «повзання мурашок» у гомілках.

Анамнез. Протягом 10 років страждає на ЦД 2-го типу, чотирьох років – на гіпертонічну хворобу; три роки поспіль відчуває дискомфорт у стопах; опущення повіки має протягом одного місяця. Знаходиться під спостереженням сімейного лікаря та ендокринолога.

Неврологічний статус. Пацієнтка астенізована, емоційно лабільна. Показник за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE) становить 26 балів (легке когнітивне зниження). Зліва птоз, обмеження руху лівого ока досередини, диплопія при погляді прямо та досередини, ослаблення конвергенції. Рефлекси рук пожвавлені, ніг – колінні знижені, ахілові – не викликаються. Патологічні рефлекси орального автоматизму. Координаторні проби виконує невпевнено з обох боків. У позі Ромберга нестійка. Гіпостезія усіх видів чутливості на стопах та гомілках, алодинія у стопах.

Дані обстежень. Артеріальний тиск (АТ) у положенні сидячи 134/82 мм рт. ст.; за даними моніторингу АТ удома – мінімальне 124/76 мм рт. ст., максимальне – 148/80 мм рт. ст. Вміст глюкози натщесерце складає 8,3 ммоль/л, глікованого гемоглобіну (HbA_{1C}) – 6,3%. Швидкість клубочкової фільтрації, розрахованої за рівнянням дослідження Modification of Diet in Renal Disease Study, – 68 мл/хв/1,73 м^2. Ліпідограма: рівень холестерину становить 4,48 ммоль/л, ліпопротеїнів низької щільності – 2,15 ммоль/л, ліпопротеїнів високої щільності – 1,1 ммоль/л; альбумінурія – 9 мг/г.

Діагноз. У пацієнтки встановлено сенсомоторну форму хронічної діабетичної дистальної полінейропатії. Діагностовані: гостра мононейропатія окорухового нерва зліва; енцефалопатія складного ґенезу (гіпертонічна, дисметаболічна) із координаторною, пірамідною недостатністю, легкими когнітивними розладами.

Лікування. Хвора постійно приймає зранку: вальсаскор Н (160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду) – 1 таблетку, кардіомагніл (кислота ацетилсаліцилова) – 75 мг, глюкофаж (метформін) – 1000 мг, форксиґа (дапаґліфлозин) – 10 мг; увечері: конкор (бісопрололу фумарат) – 5 мг, аторвастатин – 20 мг.

Коментар фахівця

Відповідно до «Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги. Цукровий діабет тип 2» МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118, патогенетична терапія діабетичної нейропатії передбачає застосування α-ліпоєвої кислоти по 600-1200 мг/добу, препарату Актовегін у дозі до 2 г/добу внутрішньовенно (в/в) № 10, потім перорально у дозі 1800 мг/добу до двох місяців, курсами 2-3 рази на рік.

Т.В. Юдіна звернула увагу на те, що в пацієнтки наявна як полінейропатія, так і енцефалопатія. Це актуалізує питання щодо ефективного впливу на стан хворої шляхом використання меншої кількості препаратів.

Актовегін – відомий препарат, який останнім часом продемонстрував не лише метаболічну активність, завдяки якій його призначають пацієнтам із діабетичною нейропатією. Він також зарекомендував себе як нейропротектор та лікарський засіб, що чинить мікроциркуляторний ефект. Актовегін є депротеїнізованим гемодериватом із крові телят, що містить тільки фізіологічні речовини з молекулярною масою менш ніж 5 тис. дальтонів. Інозитолфосфат-олігосахариди, які входять до складу препарату, відповідальні за поліпшення утилізації та поглинання кисню, а також підвищення енергетичного метаболізму й абсорбцію глюкози. Така дія може бути потенційно корисною після уражень або пошкоджень тканин та органів, зокрема головного мозку, і сприяти зниженню утворення лактату (Buchmayer et al., 2011).

Нині визначено декілька шляхів, якими здійснюється нейропротекторний механізм дії Актовегіну через вплив на структуру β-амілоїдних пептидів (Aß25-35), що індукують апоптоз (Бойко, 2010). Як відомо, β-амілоїдні пептиди виступають у ролі тригерів для низки молекулярних і клітинних процесів, зокрема при оксидативному стресі й запаленні, що, як наслідок, зумовлює загибель нейронів, а це призводить до порушення пам'яті та когнітивних функцій.

Ядерний фактор каппа В (NF-KB) виконує численні функції у центральній та периферичній нервових системах. Він впливає на саме запалення, що погіршує перебіг дегенеративних та судинних розладів, і є фактором, який залучений до формування больового синдрому, процесів навчання, пам'яті, нейропротекції тощо. Актовегін активує репортерний ген експресії NF-KB дозозалежним чином, і ця транзиторна активація може щонайменше частково пояснити нейропротекторні властивості препарату (Machicao et al., 2012).

Інший важливий механізм дії Актовегіну пов'язаний з ядерним ферментом полі-(АДФ-рибоза)-полімеразою (ПАРП). ПАРП відіграє суттєву роль у виявленні одноланцюгових розривів ДНК та під час репарації, проте надмірна активація даного ферменту може спричиняти у клітині процеси, які зумовлюють завершення оксидативного метаболізму. Як наслідок, це може призвести до загибелі клітини через вичерпання запасів енергії. Виявлено, що Актовегін знижує активність ПАРП, що сприяє поліпшенню функціонування та оптимізує морфологічну структуру центральної та периферичної нервових систем (Dieckmann et al., 2012).

Позитивний вплив Актовегіну на мікроциркуляцію зумовлений такими його ефектами, як збільшення швидкості кровотоку в капілярах, зменшення перикапілярної зони. Також при використанні препарату спостерігаються зниження тонусу непосмугованих м'язів прекапілярних артеріол і капілярних сфінктерів, артеріоловенулярного шунтування крові з посиленням кровотоку в капілярному руслі та поліпшення функції ендотеліальної оксидсинтази мікроциркуляторного русла (Борискіна, 2015; Orlova, 2017).

Ефективність та профіль безпеки Актовегіну при лікуванні хворих на ЦД вивчено у численних клінічних випробуваннях. Зокрема, post-hoc аналіз даних мультицентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ефективності та безпеки застосування препарату в 567 пацієнтів із діабетичною полінейропатією свідчить на користь доцільності використання Актовегіну в/в у дозі 2000 г/добу терміном до 20 діб, потім перорально по 1800 мг/добу протягом шести місяців (Ziegler et al., 2017). Зазначена терапія дозволяє достовірно зменшити прояви наявних симптомів за шкалою нейропатичної симптоматики у нижніх кінцівках (NIS-LL) та загальною шкалою симптомів нейропатії (TSS) на 73%, поліпшити сенсорний компонент функції нерва (за шкалою NIS-LL) на 94% та поліпшити якість життя хворих (за коротким опитувальником психічного здоров'я SF-36). Також було підтверджено сприятливий профіль безпеки Актовегіну (Ziegler et al., 2017).

Щодо впливу на глікемічний профіль, препарат прискорює процеси утилізації глюкози клітинами, що веде до посилення енергетичного метаболізму клітин, особливо в умовах ішемії. Актовегін не викликає гіпоглікемії; його застосування не потребує корекції доз гіпоглікемічних засобів, що сприяє передбачуваному профілю безпеки у пацієнтів із ЦД 2-го типу. На додачу, препарат достовірно знижує рівень HbA_{1C} при тривалому використанні, що доповнює його терапевтичні ефекти у пацієнтів із діабетичною полінейропатією на тлі ЦД 2-го типу (Ziegler et al., 2009).

Своєю чергою комбінація піримідинових нуклеотидів – цитидину та уридину (Келтікан), стимулює синтез мембранних ліпідів у нейронах, нейрональний синтез білків, прискорюючи регенерацію аксонів і шванівських клітин, та зумовлює адгезію останніх до аксона (Gderbershagen, 1991; Watting et al., 1991). Встановлено, що уридин сприяє проведенню нервового імпульсу та зменшенню болю у пацієнтів із діабетичною нейропатією (Muller, 2002). При цьому ефект уридину зберігається після скасування приймання препарату, що свідчить на користь відновлення нерва.

Клінічний випадок № 1: продовження

Лікування. Додано Актовегін у дозі 2000 мг в/в № 10, потім – 400 мг (2 таблетки по 200 мг) тричі на добу протягом двох місяців, келтікан (цитидину-5-монофосфату динатрієва сіль – 5 мг, уридин – 1,33 мг) по 2 капсули двічі на добу впродовж двох місяців.

Через два місяці стан пацієнтки поліпшився – зменшилися неприємні відчуття у стопах, нормалізувався сон, підвищилася концентрація уваги. Натомість суттєвих змін із лівим оком не відзначено («то ліпше, то гірше»). Під час огляду: при багаторазовому примружуванні виникає посилення птозу, при багаторазовому відведенні погляду вбік – косоокість та двоїння. Прикладання локально (на повіку) льоду протягом 3 хв спричиняє підіймання повіки. Застосування 1,5 мл 0,05% розчину прозерпіну підшкірно через 20 хв викликає підняття повіки, рух ока у повному обсязі, відсутність двоїння.

Діагностика. Антитіла до ацетилхолінових рецепторів – результат позитивний (>0,4012 нмоль/л). Електронейроміографія – зниження М-відповіді, результат декремент-тесту позитивний. Ознаки сенсорно-моторної аксональної полінейропатії. За даними комп'ютерної томографії середостіння, патології немає.

Діагноз. У пацієнтки встановлено очну форму міастенії I класу за класифікацією Американського фонду міастенії (MGFA).

Терапія. Лікувальна тактика при очній формі міастенії передбачає застосування піридостигміну по 60 мг кожні 3-4 год із корекцією дози до клінічного ефекту. За відсутності стійкого поліпшення призначають преднізолон, якщо немає змін – циклоспорин / мекофенолату мофетил (Skeiea et al., 2010).

Коментар фахівця

Лекторка зазначила, що, відповідно до останніх рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) стосовно стандартів медичної допомоги при ЦД, зокрема щодо комплексного медичного обстеження та оцінки супутніх патологій, пацієнти із ЦД 1-го типу мають підвищений ризик інших автоімунних захворювань, серед яких найпоширенішими є хвороби щитоподібної залози, целіакія та перніціозна анемія (дефіцит вітаміну B_{12}). Інші коморбідні стани включають автоімунний гепатит, первинну недостатність наднирників (хвороба Адісона), дерматоміозит та міастенію (Riddle et al., 2020).

ЦД 2-го типу асоційований з більшою вірогідністю розвитку раку печінки, підшлункової залози, ендометрію, товстої/прямої кишки, молочної залози та сечового міхура (але доказів цих кореляцій недостатньо). Отже, пацієнтам із ЦД слід рекомендувати проходження обстежень щодо онкопатології відповідно до статі та віку, а також знижувати модифікувальні фактори ризику раку, як-то ожиріння, недостатня фізична активність, куріння тощо.

Клінічний випадок № 2

Пацієнт Н., 48 років. Скаржиться на загальну слабкість, порушення зору, сухість у роті. Вважає себе хворим протягом двох діб, коли без видимих причин з'явилися вищезазначені скарги. Самопочуття погіршується.

Анамнез. ЦД 2-го типу протягом п'яти років, приймає метформін. Дієти не дотримується.

Дані обстежень. АТ становить 130/70 мм рт. ст., температура тіла – 36,8 °С. Астенічний тип, недостатність акомодації та конвергенції виражені більшою мірою справа, недостатність окорухового нерва справа. Дисфонія, ковтання не порушене. Ахілові рефлекси знижені, інші – живі, симетричні. Патологічні стопові рефлекси не викликаються. Гіпестезія поверхневих видів чутливості у стопах, сухість, тріщини на п'ятах.

Діагноз. У пацієнта попередньо встановлено діабетичну полінейропатію, ЦД 2-го типу.

Госпіталізація до районної лікарні: загальний аналіз крові – кількість еритроцитів – $4{,}5\times10^{12}$/л, лейкоцитів – $7{,}2\times10^{9}$/л, швидкість осідання еритроцитів – 22 мм/год, вміст гемоглобіну – 150 г/л. Загальний аналіз сечі: питома вага – 1015; білок, цукор – не виявлено. Рівень глюкози у крові – 6,8 ммоль/л, HbA_{1C} – 7,2%.

Терапія. Призначено α-ліпоєву кислоту по 1200 мг в/в крапельно, Актовегін по 1000 мг в/в крапельно, вітаміни B_1, B_6, B_{12}.

Самопочуття гіршає, наростають загальна слабкість, нечіткість зору, утруднення мови.

Через п'ять діб при огляді: АТ складає 120/70 мм рт. ст., температура тіла – 37,0 °С, пульс – 82/хв, свідомість ясна, астенічний, менінгіальні симптоми відсутні.

Неврологічний статус. Наявна гостра прогресувальна симптоматика ураження окорухової, бульбарної мускулатури, вегетативних розладів та негрубої сенсорно-моторної дистальної полінейропатії (ймовірно, хронічної).

Діагноз. Попередньо встановлено ботулізм. В інфекційній лікарні біологічна проба підтвердила типову середньо-тяжку форму (тип В).

Лікування. Протиботулінова антитоксична сироватка, дезінтоксикаційна терапія.

Коментар фахівця

Доповідачка зазначила, що перебіг ботулізму в пацієнта не можна безапеляційно назвати класичним, оскільки не було шлунково-кишкових розладів, хворий просто потроху «згасав». Тож як саме до його організму потрапили бактерії *Clostridium botulinum*, з'ясовано не було. Таким чином, лише виразна вегетативна симптоматика з боку очей і ротової порожнини вказувала на можливість захворювання.

Пацієнт виписаний через три тижні з позитивною динамікою під нагляд невролога та окуліста. Проте сухість очей та слизової оболонки рота зберігалася ще протягом шести місяців і складно піддавалася лікуванню.

Наостанок Т.В. Юдіна підкреслила значимість професійного спілкування неврологів та фахівців інших спеціальностей для обговорення особливостей полінейропатії. Адже ця патологія може мати дуже різноманітні прояви та чинити суттєвий негативний вплив на якість життя хворих.

Підготувала ***Олександра Демецька***

UA/AVG/0320/0020
За сприяння ТОВ «Такеда Україна»

АКТОВЕГІН

Takeda

Потужний універсальний антигіпоксант[1]

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- **Для лікування захворювань головного мозку судинного генезу, в тому числі постінсультних когнітивних порушень і деменції[2]**
- **Для терапії діабетичної полінейропатії[2]**
- **Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка)[2]**

Переможець щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 років

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (ACTOVEGIN®).
Склад: діюча речовина: *Розчин для ін'єкції* – 1 мл препарату містить: депротеїнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 40 мг сухої маси; *Таблетки* – 1 таблетка містить: депротеїнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 200 мг сухої маси. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції. Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Лікування діабетичної полінейропатії (ДПН). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. *Розчин для ін'єкції.* Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузій при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: *з боку імунної системи та шкіри* – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення; *з боку травного тракту* – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; *з боку серцево-судинної системи* – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; *з боку дихальної системи* – збільшення частоти дихання, відчуття стискання у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задухи; *з боку нервової системи* – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; *з боку кістково-м'язової системи* – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/11232/01/01 від 21.09.2015, №UA/16098/01/01 від 04.07.2017. **Виробник.** *Розчин для ін'єкції.* ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника Такеда Австрія ГмбХ, Австрія). *Таблетки.* ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина). Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. 1. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3–4), p. 80–88 . 2. Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.

UA/AVG/1119/0087

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua