

DOI 10.31718/2077-1096.21.2.24

УДК: 615.213:616.85:616.379-008.64

Васильєва Н.В., Кричун І.І.

ПРЕГАБАЛІНИ У ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНИХ ТА АЛКОГОЛЬНИХ ПОЛІНЕЙРОПАТІЙ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

В статті продемонстровано, що захворювання периферичної нервової системи займають лідируючі позиції серед інших неврологічних нозологій. Найбільш розповсюдженою та важкою формою ураження є полінейропатія. В літературі розглядаються патологічні стани, при яких розвиваються полінейропатії. До них належать різні види інтоксикацій, гіповітамінози (ізолювані або як наслідок певного патологічного процесу), інфекційні та спадкові захворювання, паранеопластичні синдроми, метаболічні розлади, алергічні реакції тощо. Діагностувати полінейропатію відносно нескладно, оскільки в більшості випадків вона проявляється дистальними симетричними сенсорними та/чи моторними розладами, іноді - з вегетативним компонентом. Зокрема, діабетична полінейропатія є пізнім ускладненням цукрового діабету, що визначає прогноз перебігу захворювання та смертність. Алкогольна полінейропатія у вигляді гострого, підгострого чи хронічного типів перебігу обумовлена змішаною дією токсинів та нестачі тіаміну. Водночас, дисметаболічні полінейропатії відрізняються варіабельністю клінічних проявів та спільними закономірностями розвитку блоку невральної провідності збудження, що визначається особливостями дегенеративно-регенеративних змін нервової системи, які викликані дією різних патогенетичних факторів. Диференційна діагностика полінейропатій базується на результатах виявлення соматичної патології та співставлення динаміки її розвитку з характером формування симптомокомплексу захворювання. Встановлено, що діабетичні та алкогольні полінейропатії відрізняються чітким клініко-нейрофізіологічним паттерном. В статті розглядаються також результати лікування діабетичної та алкогольної полінейропатій з використанням прегабаліну Лінбаг.

Ключові слова: аксонопатія, діабетична полінейропатія, алкогольна полінейропатія, прегабалін.

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології «Коморбідність психічних розладів та неврологічної патології», 2020-2024 рр., № держреєстрації 0120U101503.

Вступ

Полінейропатії – це гетерогенна (за етіологією, перебігом, клінічними проявами та прогнозом) група захворювань периферичної нервової системи. Відомо близько 400 патологічних станів, внаслідок яких розвиваються нейропатії або полінейропатії. До цих станів належать різні види інтоксикацій, гіповітамінози (ізолювані або як наслідок певного патологічного процесу), інфекційні та спадкові захворювання, паранеопластичні синдроми, метаболічні розлади, алергічні реакції тощо. За сучасною класифікацією нейропатії поділяються на мієлінопатії (класичний представник – синдром Гійєна-Барре) та полінейропатії з переважно аксональним типом ураження, наприклад, діабетична та алкогольна [1].

Діабетична полінейропатія (ДПН) – найчастіший варіант діабетичної нейропатії, яка через 25 років виявляється більш ніж у 50% хворих з цукровим діабетом 1-го та 2-го типів [7]. На думку більшості неврологів, частота ДПН прямо пропорційна віку хворих, тривалості та тяжкості основного захворювання, ефективності його лікування. [5, 6, 7].

ДПН супроводжується появою нейропатичного болю, який за своєю частотою поступається лише болю у спині (при радикулопатіях) та спостерігається приблизно у 23% пацієнтів з полінейропатіями, збільшуючись до 60% в осіб з тяжкою клінічною нейропатією [2, 4].

Алкогольна полінейропатія (АПН) - це сенсорно-моторна полінейропатія з переважним уражен-

ням ніг на початкових стадіях захворювання і поширенням процесу в дистальному напрямку [3].

Не дивлячись на зацікавленість спеціалістів у вирішенні питань щодо діагностики та, відповідно, тактики лікування полінейропатій, залишаються актуальними питання патогенетичної корекції больових синдромів при полінейропатіях, що виникли на фоні цукрового діабету та алкоголізму.

Мета

Патогенетична корекція чутливих та больових розладів у хворих з діабетичною та алкогольною полінейропатіями шляхом застосування прегабаліну Лінбаг.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 29 пацієнтів з ДПН на фоні цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та 15 пацієнтів з АПН. В подальші дослідження увійшли 27 пацієнтів з 2а та 2б стадіями ДПН згідно класифікації Р. J. Dyck (1999). Пацієнти перебували на лікуванні в неврологічних відділеннях стаціонарів м. Чернівці. Критерії виключення: наявність ЦД 1-го типу, полінейропатій іншого генезу, вираженої дихальної, серцево – судинної, печінкової та ниркової недостатності, іншої супутньої патології в стадії загострення, вертеброгенного больового синдрому, онкологічних захворювань.

Більшість хворих із ДПН хворіли на ЦД 2-го типу від 5 до 15 років – 19 пацієнтів (70,2%), тривалість ЦД від 16 до 20 років була у 3 пацієн-

тів (11,2%). У 5 пацієнтів (18,6%) діагноз ЦД був виставлений 1 - 4 років тому. Середній вік обстежених хворих становив $57,2 \pm 3,5$ років. Діагноз ДПН 2а стадії був виставлений 12 пацієнтам, а 2b стадії – 15 пацієнтам.

Мінімальна кількість алкоголю, що вживали пацієнти з АПН складала 100 мл етилового спирту в день (у перерахунку на різні алкогольні напої). Середній вік пацієнтів коливався у межах $42,6 \pm 4,7$ роки.

У всіх пацієнтів вивчали клініко-неврологічний стан з оцінкою тактильної, больової, температурної, вібраційної чутливості. Були використані шкальні методи (шкала NDS – Neuropathy Disability Score; шкала TSS – Total Symptom Score), проводилося електронейроміографічне (ЕНМГ) дослідження.

Контрольні дослідження виконані за допомогою 17 практично здорових осіб без ознак захворювання периферичної нервової системи. Середній вік осіб контрольної групи становив $49,3 \pm 2,2$ років.

Лікування препаратом Лінбаг починали з прийому 150 мг на добу, підвищуючи дозу в залежності від індивідуальної відповіді до 600 мг на добу згідно загальноприйнятої інструкції. Вибір препарату був зумовлений європейською якістю даного прегабаліну та його безлактозною лікарською формою.

Статистична обробка матеріалів дослідження виконувалася з використанням різних критеріїв

значимості диференційовано – залежно від типу вихідних даних. Так, для парних досліджень у динаміці процесу використаний парний критерій Стьюдента, для показників, виражених у долях одиниці або процентах, використовувалося кутове Фі-перетворення Фішера. Статистичну обробку отриманих результатів виконували за допомогою програми “BioStat” та програми Excel з пакета програм Microsoft Office 2007.

Результати дослідження та їх обговорення

Для стадії 2а типовими були клінічні симптоми ДПН у поєднанні з позитивними результатами неврологічних тестів. У пацієнтів 2b стадії додатково реєструвалася слабкість тильних згиначів стопи. Скарги на біль в ногах гострого пекучого або ниючого характеру, що посилювався в спокої, особливо вночі, переважали саме у пацієнтів з ДПН ($p < 0,05$).

При обстеженні пацієнтів з АПН виявилось, що індекс маси тіла у них менше, ніж у пацієнтів з цукровим діабетом ($p < 0,001$). Також у них переважали скарги на слабкість в ногах, схуднення м'язів ($p < 0,05$). Суб'єктивними ознаками полінейропатії були також парестезії у дистальних відділах ніг та рук, нічні судоми у литкових м'язах, слабкість та гіпотрофія м'язів, підтверджені клінічно. Відмічено появу синдрому «неспокійних ніг», який значно порушував нічний сон і, відповідно, якість життя.

Таблиця 1.
Оцінка скарг хворих з ДПН та АПН за показниками шкали TSS, у балах

Скарги	Кількість хворих, n=42	ДПН, n=27 до та після лікування	АПН, n=15 до та після лікування
Поколювання	36	$1,67 \pm 0,15$ $1,31 \pm 0,11$ $p > 0,05$	$1,69 \pm 0,14$ $1,23 \pm 0,12$ $p < 0,05$
Печія	31	$2,87 \pm 0,14$ $2,34 \pm 0,13$ $p < 0,01$	$2,34 \pm 0,12$ $p_1 < 0,01$ $2,32 \pm 0,13$ $p > 0,05$
Оніміння	39	$1,32 \pm 0,13$ $1,19 \pm 0,09$ $p > 0,05$	$1,56 \pm 0,16$ $1,42 \pm 0,14$ $p > 0,05$
Нюючий біль	28	$2,80 \pm 0,12$ $1,45 \pm 0,13$ $p < 0,001$	$2,13 \pm 0,11$ $p_1 < 0,001$ $1,21 \pm 0,15$ $p < 0,001$

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників до та після лікування;
 p_1 – ступінь достовірності різниць показників між групами хворих; n – число спостережень.

Аналізуючи показники таблиці 1. слід відмітити, що печія та нюючий біль були більш інтенсивними при ДПН, що, ймовірно пов'язано з ураженням дрібних чутливих волокон, слабкомієлінізованих, які найбільш вразливі до метаболічних порушень.

Під час неврологічного обстеження виявлено зниження порогу тактильної, больової, температурної, вібраційної чутливості; зниження та/чи зникнення ахілових рефлексів. У декількох пацієнтів діагностовано алодинію з маніфестацією симптомів у висхідному напрямку. Зокрема, гіпе-

стезія спостерігалася у 21 пацієнта (77,8%) з ДПН та 9 пацієнтів (60%) з АПН, зниження вібраційної чутливості – у 25 пацієнтів (92,6%) з ДПН та 14 пацієнтів (93,3%) з АПН, що також знаходилося в прямій залежності від тривалості основного захворювання. Дані неврологічного статусу відображені в таблиці 2.

Для обох груп були характерні трофічні зміни шкіри гомілок і стоп у вигляді гіперкератозу, сухості та стоншення шкіри, атрофічних пігментних плям, ламкості нігтів.

Таблиця 2.
Оцінка об'єктивної неврологічної симптоматики у хворих з ДПН та АПН за показниками шкали NDS, у балах

Неврологічні симптоми		ДПН, n=27 до та після лікування	АПН, n=15 до та після лікування
Рефлекси	Колінний	3,13±0,45 2,98±0,41 p>0,05	2,91±0,32 2,78±0,31 p>0,05
	Ахіловий	1,73±0,34 1,65±0,32 p>0,05	2,32±0,31 2,22±0,33 p>0,05
Чутливість	Тактильна	3,42±0,36 3,14±0,32 p>0,05	2,76±0,38 2,64±0,33 p>0,05
	Больова	2,32±0,26 1,45±0,21 p<0,05	1,67±0,29 1,13±0,25 p>0,05
	Температурна	2,59±0,34 2,23±0,31 p>0,05	2,25±0,21 2,02±0,26 p>0,05
	Вібраційна	4,01±0,33 3,69±0,34 p>0,05	3,95±0,39 3,39±0,33 p>0,05

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників до та після лікування; n – число спостережень.

Аналізуючи ефективність комплексного лікування з прегабаліном було виявлено позитивну динаміку при клініко-неврологічному обстеженні пацієнтів обох груп, що знайшло відображення у таблицях 1 та 2. Найбільш суттєві зміни стосувалися больового синдрому в обох групах пацієнтів (p<0,05). Зокрема, інтенсивність больового синдрому зменшилася з 2,80±0,12 до 1,45±0,13 у пацієнтів з ДПН та з 2,13±0,11 до 1,21±0,15 у пацієнтів з АПН. Позитивна динаміка спостерігалася і при оцінці відновлення втрачених функцій, зокрема, різних видів чутливості.

При ЕНМГ дослідженні пацієнтів з ДПН зміни амплітудно-швидкісних показників свідчили не тільки про зменшення кількості рухових одиниць у м'язах, але і про наявність сегментарної демієлінізації в уражених нервах. При обстеженні пацієнтів з АПН були виявлені зміни, характерні для прогресуючої аксонопатії, яка починалася в чутливих нервах і розповсюджувалася на рухові. За даними ЕНМГ збільшення латентного періоду було більш значуще у пацієнтів із сенсомоторною поліневропатією, а швидкість проведення імпульсу була нижче у хворих зі змішаною формою АПН, що також свідчило про переважну аксонопатію та вторинну мієлінопатію. Вказані зміни дозволили сформуувати умовний ЕНМГ паттерн АПН: переважання зниження аферентної провідності над еферентною, зниження кількості рухових одиниць, що функціонують, формування багаторівневих блоків неавральної провідності переважно в чутливих волокнах.

При аналізі показників ЕНМГ в динаміці було відмічено, що комплексне лікування з прегабаліном покращує показник М-відповіді при дослідженні маломілікових нервів у пацієнтів обох груп (p<0,05). Швидкість проведення збудження зростала у всіх групах дослідження (p<0,05).

Таким чином, не дивлячись на різні етіологічні чинники, ДПН та АПН подібні не тільки за суб'єктивними та клінічними проявами, але й за електрофізіологічними показниками.

Висновки

1. Не дивлячись на різницю в походженні, алкобольні та діабетичні полінейропатії подібні не тільки за клінічними проявами але й за характером розвитку неврологічної симптоматики та електрофізіологічними показниками.
2. При діабетичній та алкобольній полінейропатіях має місце змішане ураження рухових стовбурів нервів з переважанням аксонопатії.
3. Застосування прегабаліну Лінбаг дозволило суттєво зменшити вираженість больового синдрому в обох групах пацієнтів.

Література

1. But G. Suchasni pidhodi do terapiji polinejropatiji riznogo genezu v praktici nevrologa j endokrinologa [Modern approaches to the treatment of polyneuropathies of different genesis in the practice of neurologist and endocrinologist]. *Novosti medicyny i farmacii*. 2014;18(514):14-16. (Ukrainian).
2. Dmitriyev DV, Prudius PG, Zalec'ka LA ta in. Nejropatichnij bil': mekhanizmi rozvitku, principy diagnostiki ta likuvannya [Neuropathic pain: mechanisms of development, principles of diagnosis and treatment]. *Pain Medicine Journal*. 2019;4(2):4-32. (Ukrainian).
3. Zozulya IS, Zozulya AI, Volosovec' AO, Bigun IYU. Nejropatiji: diagnostika, diferencijna diagnostika, likuvannya [Neuropathy: diagnosis, differential diagnosis, treatment]. *Ukrayins'kij medicnij zhurnal*. 2019;2(130):3-8. (Ukrainian).
4. Orzheshkovs'kij VV. Polinejropatiji (patogenetichni mekhanizmi, kliniko-paraklinichni osoblivosti, diagnostichni pidhodi). [Polyneuropathy (pathogenetic mechanisms, clinic and paraclinic features, diagnostic approaches)] [dissertation]. Київ, P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education; 2018. 35 p.
5. Oros MM, Savic'ka NO. Diabetichna polinejropatija: suchasnij poglyad na problemu [Diabetic polyneuropathy (a modern view at the peoblem)] *Zdorov'ya Ukraїni*. 2018;15-16(436-437):27-28. (Ukrainian).
6. Piradov M.A., Suponeva N.A., Grishina D.A. Polinejropatiji: algoritmy diagnostiki i lecheniya. [Polyneuropathy: algorithms of diagnostic procedures and treatment]. Moskva; 2019. 248p.
7. Sviridova NK, Ponomarenko YUV, Terent'yeva NV. Klinichnij ta funkcional'nij stan periferichnoyi nervovoyi sistemi u hvorih z diabetichnoyu polinejropatijeyu [Clinical and functional state of peripheral nervous system in patients with diabetic polyneuropathy]. *Skhidno-Yevropejs'kij nevrologichnij zhurnal*. 2015;1:13-17 (Ukrainian).
8. Skripko LA. Optimizaciya likuvannya polinevropatij u hvorih na cukrovij diabet 2 tipu na bazi kompleksnogo nejroimunnogo pidhodu [Optimization of treatment of polyneuropathy in patients with diabetes mellitus 2-nd type based on the complex neuroimmunological approach] [dissertation]. Ivano-Frankivs'k: NMU; 2017. 170p.

Реферат

ПРЕГАБАЛИНЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКИХ И АЛКОГОЛЬНЫХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ

Васильева Н.В., Кричун И.И.

Ключевые слова: аксонопатия, диабетическая полинейропатия, алкогольная полинейропатия, прегабалин.

Заболевания периферической нервной системы занимают лидирующие позиции среди других неврологических нозологий. Более распространенной и тяжелой формой является полинейропатия. В литературе рассматриваются патологические состояния, при которых развиваются полинейропатии. К ним относятся интоксикации, гиповитаминозы (изолированные или как осложнения определенных патологических процессов), инфекционные и наследственные заболевания, паранеопластические синдромы, метаболические расстройства, аллергические реакции. Диагностика полинейропатии относительно несложна, поскольку в большинстве случаев она проявляется дистальными симметричными чувствительными и/или двигательными нарушениями, иногда – с вегетативным компонентом. В частности, диабетическая полинейропатия является поздним осложнением сахарного диабета, что определяет прогноз заболевания и смертность. Алкогольная полинейропатия в виде острого, подострого или хронического варианта течения обусловлена сочетанным действием токсинов и гиповитаминоза тиамина. В тоже время дисметаболические полинейропатии отличаются вариабельностью клинических проявлений и общими закономерностями развития блока невралной проводимости возбуждения, что определяется особенностями дегенеративно-регенеративных процессов, которые вызваны действием разных патогенетических факторов. Дифференциальная диагностика полинейропатий основана на результатах обнаружения соматической патологии и сопоставления динамики ее развития с характером формирования симптомокомплекса заболевания. Установлено, что диабетические и алкогольные полинейропатии отличаются четким клинико-нейрофизиологическим паттерном. В статье рассмотрены результаты лечения диабетической и алкогольной полинейропатий с использованием прегабалина Линбаг.

Summary

PREGABALINS IN THE management OF DIABETIC AND ALCOHOLIC POLYNEUROPATHY

Vasylijeva N.V., Krychun I.I.

Key words: axonopathy, diabetic polyneuropathy, alcoholic polyneuropathy, pregabalin.

Diseases of the peripheral nervous system are ranking a leading position among other neurological nosologies. And polyneuropathy is known as more prevalent and severe disease. Numerous scientific reports highlight issues on different pathological conditions in relation to polyneuropathy, and in particular intoxications, hypovitaminosis (isolated or as complications of certain pathological processes), infectious and hereditary diseases, paraneoplastic syndromes, metabolic disorders, allergic reactions. These diseases when uncontrolled or untreated may result in the development of complications, among which is polyneuropathy. The diagnosis of polyneuropathy is relatively not difficult, because the disease is manifested as distal symmetrical sensory and/or motor impairments with transient disorders of autonomic nervous system. Diabetic polyneuropathy, in particular, is a late complication of diabetes mellitus, which determines the prognosis of the disease. Alcoholic polyneuropathy in a form of acute, subacute or chronic current variants is caused by the combined effects of thiamine toxicity and vitamin deficiency. At the same time, dysmetabolic polyneuropathies differ by variability of clinical manifestations and the general developmental patterns of the nerve conduction block that is determined by the peculiarities of degenerative and regenerative processes under different pathogenetic factors. Differential diagnosis of polyneuropathies is mainly based on the detection of somatic pathology and the comparison of the dynamic changes in the course of the diseases and clinical manifestations. The study has demonstrated diabetic and alcoholic polyneuropathies have clear distinct clinical-neurophysiological patterns. The article also highlights the treatment outcomes of combination therapy with pregabalin for diabetic and alcoholic polyneuropathies.