

# ДІАБЕТ І ТРИВОГА. Гіркувато-солодка симфонія

М. М. Орос,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

**Ц**укровий діабет та тривожні розлади можна з упевненістю назвати двома неінфекційними епідеміями XXI століття. Як правило, цукровий діабет є хворобою керованою (принаймні у розвинених країнах), попри це нерідко він може провокувати супутню тривогу. Мета лекції — приділити увагу тим моментам, де тривога і діабет ідуть пліч-о-пліч, де вони потенціюють вплив одне одного на хворого, де їхні симптоми перехрещуються та маскують одне одного, і відповісти на питання: чи можливо, що тривога і позитивно впливає на життя людей з діабетом? Взаємозв'язок цукрового діабету (ЦД) та психологічних розладів цікавив медиків протягом багатьох століть. Ще у XVII столітті Томас Уїлліс визнавав, що діабет спричинюється «тривалим горем та скорботою».

Як зазначав Сер Генрі Модзлі, «діабет — це хвороба, яка часто проявляється в сім'ях, у яких панує божевілля». Так, у книзі «Патології розуму», опублікованій 1879 р. (через 10 років після виділення власне інсуліну), описано метод терапії інсуліновою комою. Проте лише протягом останніх десятиліть цю кореляцію дослідили більш ґрунтовно, зі всією прискіпливістю сучасної науки.

У представленому матеріалі акцент зроблено лише на одній із численних психологічних патологій — на тривожних розладах (ТР). Піклування про своє здоров'я — це та риса, яка притаманна всім людям, але надмірна увага до нього та відповідна тривожність у хворих на хронічні захворювання — це закономірність, яка стає доволі очікуваною у цій когорті. Хоча в осіб із ЦД можуть простежуватися і специфічні причини розвитку тривоги, характерні саме для них:

- моніторинг рівня глюкози й маси тіла — показників завжди варіабельних, що потребують постійного контролю, а також дотримання дієти;
- загострена увага до короткочасних ускладнень, таких як гіпоглікемія;
- зосередженість на відстрочених ускладненнях;
- підвищений ризик супутніх захворювань, пов'язаних із ЦД, зокрема хвороб серцево-судинної системи, нефропатій, ретинопатій.

Зазначені чинники певною мірою можуть призводити до потенціювання тривоги. До того ж стрес позначається і на серії складних механізмів (остаточно не зрозумілих), зокрема на рівні цукру крові. Але в одних хворих він його підвищує, а в інших — знижує, що зумовлює зі свого боку елемент непередбачуваності. Крім того, для хворих, які мешкають в Україні, характерні додаткові агенти, що нетипові для більшості країн.

Зокрема, серед них:

- госпіталізм (сукупність психічних і соматичних порушень, зумовлених тривалим перебуванням людини в стаціонарі);
- висока частота необґрунтованих госпіталізацій до стаціонара;
- вирішення питань працездатності;
- неможливість отримати адекватне лікування та діагностику через фінансове чи соціальне неблагополуччя.

Очевидно, що обидві патології, а тим паче їх комбінація, чинять у наших реаліях значний вплив як на особисте життя хворого (як важкий тягар для нього та його близьких), так і на соціально-економічне становище країни загалом, знижуючи у такий спосіб працездатність населення.

## Епідеміологія

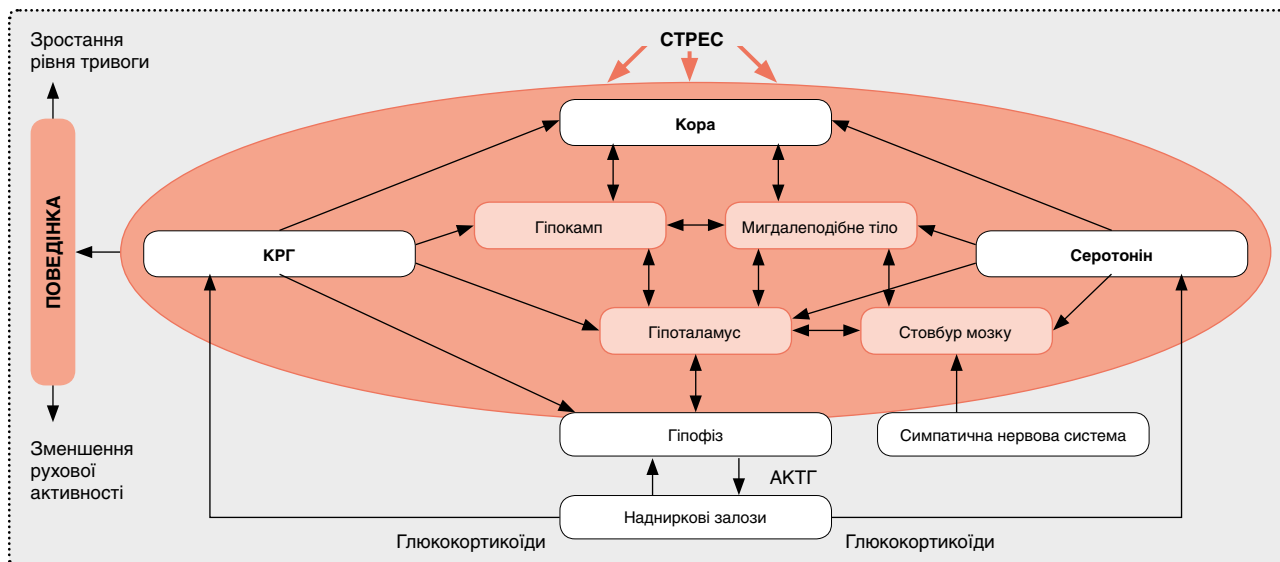
Серед тривожних розладів виділяють такі форми, як:

1. Генералізований тривожний розлад (ГТР).
2. Обсесивно-компульсивний розлад (ОКР).
3. Панічний розлад/панічні атаки.
4. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР).
5. Вибірковий мутизм.
6. Конкретні фобії.

Хворим на ЦД серед вищезазначених форм найбільш притаманною є ГТР. Відомо, що рівень його поширеності у вказаній когорті пацієнтів приблизно втричі перевищує цей показник для загальної популяції. Натомість рівні показників поширеності панічного розладу, нав'язливого компульсивного розладу (ОКР), ПТСР та агорафобії є такими, як у загальній популяції. Така тенденція зберігається протягом останніх двох десятиліть [1, 2].

У загальній популяції ГТР належить до частих захворювань, поширеність якого становить  $4,3 \pm 5,9\%$ , проте частота різко зростає до  $40\%$  у хворих на ЦД [2, 3]. Крім того, у пацієнтів із ГТР простежуються досить високі рівні супутньої патології, наприклад депресивні розлади, біполярні розлади, соматична патологія (серцево-судинні захворювання та артрит) [5]. Тривожні розлади спостерігаються в 1,5–2 рази частіше в жінок, ніж у чоловіків [6]. Агорафобія без панічних атак дебютує зазвичай у віці 20 років, панічні атаки — у 24 роки [7].

Відповідно до даних епідеміологічних досліджень, у пацієнтів віком від 50 років спостерігається помітне зменшення частоти тривожних розладів. Хоча у хворих на цукровий діабет генералізований тривожний розлад може розвинутися й пізніше, оскільки він досить поширений у пацієнтів згаданої вікової когорти [8].



Примітки: КРГ – кортикотропін-релізінг-гормон; АКТГ – адренкортикотропний гормон.

Рисунок 1. Схема взаємозв'язку структур, залучених до формування тривоги

Варто зазначити, що для різних типів діабету властиві певні відмінності: так, для ЦД 1-го типу характерні панічні атаки й фобії, пов'язані з ін'єкціями та гіпоглікемією, тоді як для ЦД 2-го типу – ГТР, ОКР та субсиндромальна тривога [4].

Перед тим як розглянути ключові питання коморбідності двох патологій та механізмів їх взаємозв'язку, варто приділити увагу патогенезу тих проявів, які найцікавіші з позиції лікаря-невролога.

### Патогенез тривоги

Концепція етіології тривожних розладів, якою нині послуговуються, є доволі складною і включає багато чинників, таких як генетична схильність, травми (як фізичні, так і психологічні) та психосоціальні, що маніфестують у вигляді нейробіологічної та нейропсихологічної дисфункції. Так, серед них можна виділити ті, що є потенційними біомаркерами тривожного розладу та визначають його характер або одну з основних рис, а саме:

- генетичні,
- нейровізуалізаційні,
- нейрохімічні,
- нейрофізіологічні,
- нейрокогнітивні [9, 10].

ГТР характеризується значними анатомічними змінами в мозку, насамперед у межах ділянок, пов'язаних із виникненням тривожності як нормальної реакції [11].

Як приклад, у пацієнтів із тривожними розладами неодноразово простежувалося збільшення об'єму сірої речовини головного мозку в мигдалеподібному тілі [12]. Збільшення об'єму мигдалеподібного тіла та дорсомедіальної префронтальної кори, що спостерігалось у жінок із ГТР, вказувало на те, що подібні зміни в регіонах мозку, відповідальних за виникнення тривоги, можуть відігравати ключову роль у виникненні схильності до розвитку тривожних розладів, притаманній особам жіночої статі [13]. Водночас об'єм білої речовини у жінок був достовірно меншим у дорсолатеральній префронтальній корі [14]. Причому зменшення об'єму дорсолатеральної

префронтальної кори негативно корелювало з клінічною вираженістю та тривалістю ГТР. На рисунку 1 наведено схему взаємозв'язку структур, які беруть участь у формуванні тривоги.

У хворих на ГТР встановлено зменшення об'єму гіпокампа [15]. За допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії це підтверджувалось даними численних досліджень, де у пацієнтів із ГТР вивчали нейрональну відповідь у стані спокою та за емоційних стимулів. Для з'ясування механізмів анкіогенезу вчені досліджували функціональну активність основних нейро-медіаторних систем, що відповідають за розвиток стану тривоги. При цьому спостерігалися зміни вмісту нейротрансмітерів, а саме:  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК), норадреналіну, дофаміну, серотоніну (5-НТ), нейропептидів та ін.

ГАМК – один із найважливіших медіаторів головного мозку, що є головним гальмівним нейротрансмітером. У центральній нервовій системі (ЦНС) 20–50 % синапсів ГАМК-ергічні, тому вказана амінокислота відіграє ключову роль у контролі збудливості нейронів головного мозку разом із глутаматкарбоксилазою (ферментом, що у мигдалеподібному тілі каталізує перетворення глутамату на гальмівну амінокислоту). Так, у дослідженнях із використанням позитронно-емісійної томографії встановлено достовірне зниження кількості рецепторів до ГАМК у полюсі лівої скроневої частки [16]. Отримані дані підтверджують ключову роль ГАМК у розвитку тривожних розладів [19].

Наразі актуальним залишається питання визначення генетичних чинників, які відповідають за схильність пацієнтів до розвитку тривоги і чинять вплив на їх відповідь на терапевтичні втручання. Виявлено генетичні предиктори терапевтичної відповіді щодо застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), до яких належать пептид гіпофіза, що активує аденілатциклазу (РАСАР), транспортувальник серотоніну (5-НТТ), ген 2А рецептора серотоніну (НТ<sub>2A</sub>), рецептор дофаміну D3 (DRD3), ядерний

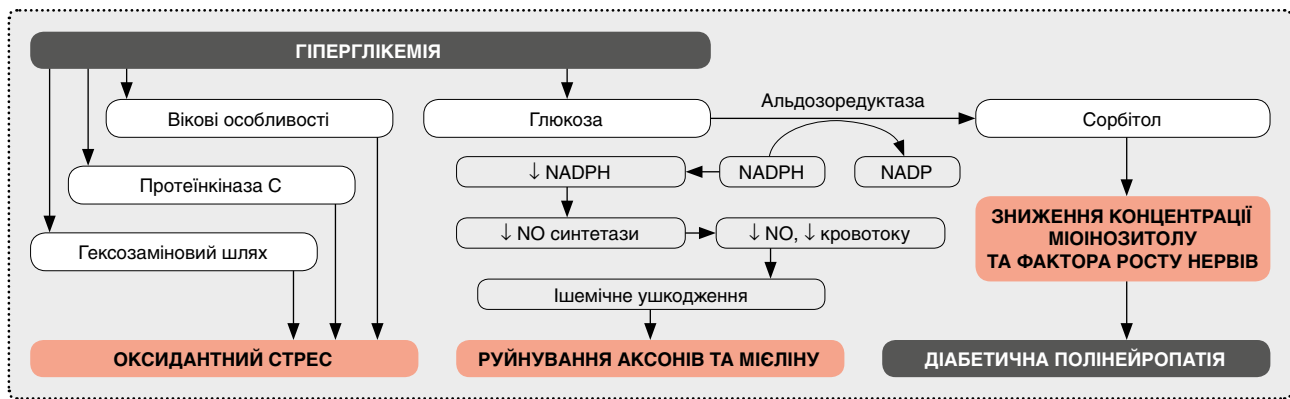


Рисунок 2. Патомеханізм формування діабетичної полінейропатії

рецептор фосфодіестерази 1A (PDE1A) [17]. Крім того, увага приділяється імунологічним чинникам, оскільки у пацієнтів із ГТР спостерігається підвищений рівень С-реактивного білка та концентрації інтерлейкіну-10 [18].

Пошук нових патофізіологічних механізмів розвитку тривожних розладів має вагомe значення для розробки таких необхідних адекватних терапевтичних втручань, оскільки протягом багатьох років не спостерігалось значного прогресу в лікуванні ГТР. Розуміння детального мультифакторного патогенезу тривоги дасть змогу розробити ефективні та селективні ліки.

Питання щодо коморбідності між супутніми психологічними патологіями та перехід однієї з них до іншої також заслуговує на окрему увагу. Цей момент потребує як зміни парадигми сприйняття хворого, так і алгоритму його лікування. Маркером, що може свідчити про перехід тривожного розладу у депресію, є кортизол. Рівні кортизолу знижуються в разі переходу тривожного розладу в депресію. ГТР завжди передує депресії, а її поява, своєю чергою, є ознакою неспроможності компенсаторних заходів, до яких вдається організм, щоб захиститися від хронічного стресу, що з'явився ще при ГТР.

### Патогенез діабетичної нейропатії

Вважають, що основну роль у розвитку діабетичної нейропатії відіграє саме агресивна дія хронічної гіперглікемії [20]. У периферичних нервах при ЦД запаси глюкози, фруктози та глікогену у 5–15 разів перевищують норму, попри те, що через розвиток ангіопатії знижене забезпечення киснем. Крім того, відбувається функціональне виснаження активності ферментів, необхідних для окислення глюкози, передусім піруватдегідрогенази. Отже, ці два чинники лежать в основі активації альтернативних шляхів метаболізму глюкози — поліолового, гексозамінового та пентозного. Це зумовлює утворення всього двох молекул АТФ замість 38 при аеробному гліколізі [21]. Утилізація глюкози поліоловим шляхом призводить до зростання кількості сорбітолу всередині клітинної мембрани і накопичуються всередині клітини, викликаючи внутрішньоклітинну гіперосмолярність, а зрештою і загибель клітини [22].

Так, у разі збільшення концентрації сорбітолу відбувається зниження кількості таурину — амінокислоти, що виконує функцію осмоліту та бере участь у регенерації

нервів, а також міоінозитулу, який зумовлює блокування передачі нервових імпульсів за допомогою зниження активності натрій-калієвої аденозинтрифосфатази (Na-K-АТФази). Утилізація глюкози через гексозаміновий шлях призводить до накопичення великої кількості фруктозо-6-фосфату та подальшої активації ферменту, який перетворює його на гексозаміни. У такий спосіб підвищення тканинного рівня гексозамінів позначається на транслокації окремих форм протеїнкінази С та експресії цитокінів, зокрема інгібітора активатора плазміногену 1-го типу. Кінцевим результатом цього шляху є ушкодження судинної стінки і порушення утилізації глюкози.

Гіперглікемія змінює метаболізм нерва у декількох напрямках. Так, внаслідок конкурентного інгібування таурину та міоінозитулу і підвищення активності сорбітолового шляху та збільшення експресії цитокінів порушуються різні ланки функціонування нервової клітини, що призводить до порушення проведення нею імпульсу та подальшого руйнування. На рисунку 2 зображено патомеханізм формування діабетичної полінейропатії.

### Біль та емоції

За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), біль — це неприємний сенсорний чи емоційний досвід, який пов'язаний із реальним чи можливим ураженням тканин або сприймається як пошкодження тканин організму.

Як бачимо, згідно з наведеним визначенням, поняття «сенсорний» та «емоційний» стоять поруч, тобто психологічні та фізичні детермінанти розвитку болю вважаються абсолютно тотожними. Біль та емоції, зокрема й тривога, задіюють одні й ті самі структури мозку (мигдалеподібне тіло, таламус, гіпокамп). Проте біль не наділений власною пам'яттю, а використовує емоційну її складову, тому чільне місце тут посідає саме тривога. Навіть тоді, коли можливо медикаментозно втамувати відчуття болю, хворі перебувають у постійному очікуванні його повернення, провокуючи в такий спосіб ще вищий рівень тривоги.

Тривога (особливо в разі ГТР) полегшується через відчуття болю — відповіддю на питання: «Через що я турбуюся?», яке допомагає розв'язати таку ситуацію. Адже воно спонукає хворого до пошуків причин виникнення болю та до звернень за допомогою до лікаря. Коли після численних консультацій вузьких спеціалістів об'єктивну



Рисунок 3. Порівняння церебральної перфузії у хворих на ЦД (із формуванням нейропатії) та здорових осіб

причину болю неможливо встановити, у пацієнта формується фобія перед невідомою (але ймовірно небезпечною) хворобою, що згодом, конкретизуючись, трансформується у нозофобію, підкріплену певною недовірою до медичного персоналу. Нозофобія зміцнює відчуття тривоги, замикаючи в такий спосіб хибне коло.

Для згаданих хворих типовими є часті скарги на біль, виражене емоційне забарвлення больових відчуттів, неефективність анагетиків, схильність до госпіталізму та формування напруженої ситуації в родині та колективі. Попри те, що хворим на ЦД наявний об'єктивний субстрат для больового відчуття у вигляді діабетичної нейропатії, їм також притаманні вищевказані механізми, що зумовлюють розвиток стійкого хронічного больового синдрому. Зазначена інформація підтверджується інструментальними методами обстеження, зокрема функціональною магнітно-резонансною томографією та позитронно-емісійною томографією, які демонструють схожі картини порушення церебральної перфузії при тривозі та ЦД із формуванням нейропатії (рис. 3, 4). Крім того, хронічний біль погано піддається лікуванню, адже часто не враховують, у якому емоційному стані перебуває хворий, або його стан сприймається неправильно. Як правило, у таких пацієнтів формується зміна світогляду, а зрештою і парадоксальна реакція — чим більше вони страждають, тим гірше дотримуються належного режиму лікування.

### Вплив тривожних розладів на перебіг діабету та розвиток ускладнень

Депресія є загально визнаним чинником ризику розвитку ЦД 2-го типу, а також часто поєднується з тривогою [42, 43]. Попри те, що результати дослідження засвідчили прямий зв'язок між депресивними розладами та розвитком ЦД і його ускладнень, взаємозв'язок між тривожними розладами та розвитком діабету залишається суперечливим [39].

Ці дві патології мають багато верифікованих точок дотику, зокрема дизрегуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі, що може індукувати інсулінорезистентність, і активацію запальних та імунних реакцій, наприклад протеїнази С [38, 44]. Згадані механізми в контексті тривожних розладів призводять до стійкого постійного підвищення рівня кортизолу, що своєю чергою

зумовлює інгібування дії інсуліну та порушення патерну харчової поведінки — двох чинників, які є критичними щодо подальшого формування діабету [50].

Вплив кортизолу поширюється як безпосередньо на рівень глікемії, так і на рівень секреції інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. Так, дані, отримані останніми роками, мають дещо суперечливий характер. Результати дослідження, проведеного в Японії (2016), демонструють, що рівень кортизолу у фізіологічному діапазоні значно корелює з функцією  $\beta$ -клітин, а не з рівнем глюкози. Але тут спостерігається негативна кореляція між рівнями кортизолу в сироватці крові та активністю  $\beta$ -клітин. Отже, фізіологічні рівні глюкокортикоїдів пригнічують функцію  $\beta$ -клітин, проте не викликають резистентності до інсуліну [54]. Це суперечить результатам попередніх досліджень зі встановленням впливу патологічно високого вмісту кортизолу в сироватці крові, де виявлено позитивну кореляцію між рівнями кортизолу в сироватці крові та активністю  $\beta$ -клітин і як наслідок компенсаторне підвищення рівня інсуліну в сироватці крові через формування резистентності до інсуліну [55].

Попри те, що патологічні рівні глюкокортикоїдів загалом та кортизолу зокрема є загально визнаними чинниками формування резистентності до інсуліну, питання їхньої ролі в активізації  $\beta$ -клітин із компенсаторною продукцією інсуліну залишається відкритим. Адже пригнічення або активізація функції  $\beta$ -клітин може потенційно бути вагомим агентом впливу кортизолу на метаболізм глюкози, ніж формування резистентності до інсуліну.

Як уже було зазначено, тривожні розлади значною мірою порушують комплаєнс хворого, зокрема щодо режиму приймання медикаментозних засобів та підтримання відповідної дієти. ТР безпосередньо пов'язані з поганим глікемічним контролем, слабкою прихильністю до лікування та підвищенням адренергічної активності [37]. Поганий глікемічний контроль корелює із супутніми захворюваннями, такими як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та високий рівень холестерину.

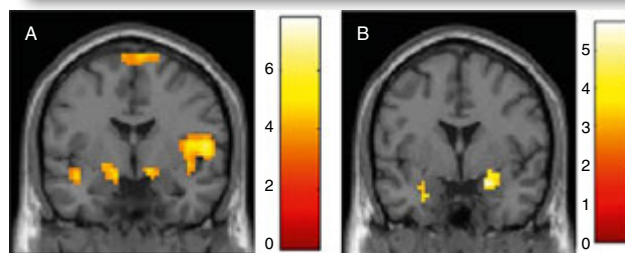
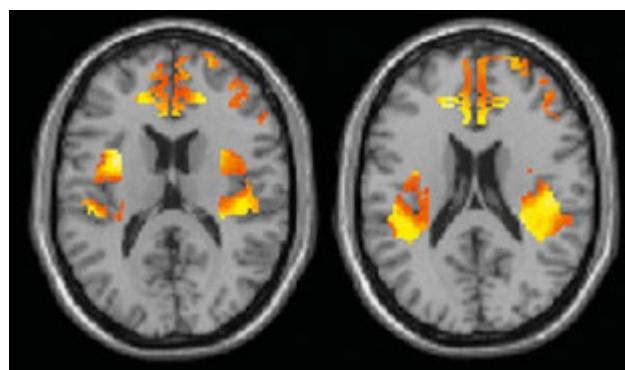


Рисунок 4. Порушення церебральної перфузії у хворих на ГТР

Хворі на діабет, зокрема ЦД 1-го типу, часто відчувають страх перед ін'єкціями та епізодами гіпоглікемії. Пацієнти зі згаданими станами можуть пропустити контроль глюкози або навіть введення дози інсуліну у тяжких випадках. До того ж нерідко спостерігається зумисне підтримання високого рівня глікемії такими хворими. Результати дослідження продемонстрували, що у вказаній когорти хворих рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 1,3 % вищий, який статистично корелює зі збільшенням частоти ускладнень діабету.

Наразі прямого зв'язку між тривожними розладами та ризиком розвитку ЦД не встановлено, але не слід забувати про опосередковану роль цих патологій. Дані досліджень попередніх років засвідчили схильність осіб із ТР до формування шкідливих звичок, зокрема куріння, гіподинамії, зловживання алкоголем, тобто поведінкових патернів, які самі є чинниками ризику розвитку діабету [49]. Пацієнти з ГТР також більш схильні до переїдання, що зі свого боку зумовлює підвищення рівня глікемії.

Відповідно до статистичних даних, ТР слугує незалежним агентом розвитку серцево-судинних захворювань. Результати інших досліджень підтверджують, що високий рівень тривожних симптомів при ЦД пов'язаний зі зменшенням випадкової смертності в ранньому віці, але вищим рівнем смертності в подальшому [40, 41].

### Гіпоглікемія та панічна атака

У деяких випадках тривога може викликати панічні атаки — раптові, інтенсивні епізоди страху, не пов'язані з явною загрозою або небезпекою. Симптоми панічних атак, наведені в таблиці, можуть імітувати гіпоглікемію, або навпаки, призводити до додаткових складнощів під час діагностики.

### Серцева діабетична дизавтономія

Окремо, на нашу думку, слід розглянути питання серцевої дизавтономії як потенційно загрозового ускладнення ЦД разом із гіпоглікемією.

Серцева діабетична дизавтономія, або серцева автономна нейропатія (САН), корелює з ускладненнями з боку серцево-судинної системи та підвищеним ризиком смертності. Патогенез САН є складним і включає каскад змін, активованих гіперглікемією, що призводить до нейрональної ішемії та клітинної смерті [26]. Наразі існує декілька механізмів розвитку САН. Парасимпатична денервація, що спостерігається на ранніх стадіях захворювання, призводить до домінуючого симпатичного тону. Він зумовлює виникнення каскаду внутрішніх метаболічних змін, зокрема виділення великої кількості міокардальних катехоламінів. Крім того, в процесі розвитку САН беруть участь аутоімунні та генетичні чинники. САН може бути субклінічною протягом декількох років, поки у хворого не розвинеться тахікардія спокою, непереносимість фізичного навантаження, ортостатична гіпотонія, серцева дисфункція та зрештою діабетична кардіоміопатія. Натомість важливим маркером у субклінічній фазі є саме варіабельність серцевого ритму, на яку чинить вплив баланс між парасимпатичним і симпатичним відділами. Визначення цього показника може допомогти у виявленні САН до її переходу у симптоматичну

Таблиця. Симптоми гіпоглікемії та панічної атаки

Гіпоглікемія	Панічна атака
Прискорене серцебиття	Біль у грудях, прискорене серцебиття
Розмитість зору	Потьмарення зору
Раптова зміна настрою	Утруднене дихання
Раптова нервозність	Відчуття неминучої смерті
Незрозуміла стомлюваність	Раптове відчуття слабкості
Порушення концентрації уваги	Онiміння кінцівок
Головний біль	Гіпервентиляція
Голод	Приливи
Тремтіння	Тремтіння
Запаморочення	Запаморочення
Пітливість	Пітливість
Труднощі сну	Нудота
Порушення свідомості, судоми, кома	Порушення ковтання, відчуття стороннього тіла у горлі

фазу [23, 24]. Зниження варіабельності серцевого ритму було пов'язане зі стадією доклінічної та ранніми стадіями клінічної САН. Фіксований серцевий ритм, який не змінюється під час сну, фізичного навантаження або стресу, є ознакою повної денервації серця [25].

### Лікування тривожних розладів при цукровому діабеті

Будь-яка коморбідна патологія потребує додаткових зусиль для її подолання, зважаючи на численні побічні реакції застосування лікарських засобів, їх взаємодію та потенційні неочікувані ефекти. Лікування тривоги у хворих на ЦД також не є винятком. Такі інтервенції передбачають контроль рівня глікемії, але вплив на психоемоційний стан хворого є тим важелем, який також потрібно враховувати. Можна виділити загальні принципи тактики ведення таких хворих:

- оцінювати розлади настрою та тривоги під час кожного візиту до лікаря;
- не ігнорувати суб'єктивну невідкладність симптомів тривоги та депресії у хворого;
- ретельніше обстежувати групи високого ризику (жінок — на наявність депресії та дорослих — щодо побоювання ін'єкцій);
- використовувати скринінгові методи, такі як опитувальник стану здоров'я пацієнта (PHQ), опитувальник щодо симптомів, що вміщує 90 пунктів (SCL-90), шкалу Гамільтона для оцінювання тривоги та опитувальник ГТР-7;
- враховувати можливість збільшення маси тіла та підвищення рівня цукру крові в разі призначення медикаментозних засобів (рекомендувати ліки з мінімальними побічними діями);
- втілювати стратегії щодо зменшення маси тіла;
- надавати перевагу комбінованій медикаментозній та психотерапії (когнітивній поведінковій терапії);

- по можливості скореговувати легкі форми тривоги та депресії, особливо у дітей, підлітків та вагітних жінок, лише за допомогою психотерапевтичних заходів;
- психотерапія дає змогу налагодити кращий комплаєнс хворого, а також контроль глікемії.

Неможливо окремо не розглянути проблеми, які характерні на цьому шляху саме для України. Через важкість доступу до адекватних психотерапевтичних втручань часто перевагу надають психофармакологічним засобам, тоді як когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) нині визнана як засіб першої лінії у лікуванні тривоги. Більшість хворих несистемно приймає препарати групи фенобарбіталу та бензодіазепінів, а супутнє зниження когнітивної функції поглиблює проблему належного режиму застосування ліків.

КПТ розглядається як психотерапія з найвищим рівнем доказовості. А комбінування її з фармакотерапією виявилося ефективнішим, ніж окремо медикаментозне лікування й психотерапія [27].

До препаратів першої лінії в медикаментозній терапії належать селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) завдяки позитивному співвідношенню переваг і ризиків під час їх застосування [28]. Пацієнти мають бути проінформовані, що початок анксиолітичної дії цих антидепресантів може наставати через 2–4 тижні приймання (у деяких випадках до 6 тижнів). Крім того, протягом перших двох тижнів побічні ефекти можуть навіть превалювати. У цей період спостерігається підвищена дратівливість і посилення тривожності, що може зменшити прихильність пацієнта до лікування. Наявні також дані, які свідчать, що СІЗЗСН пацієнти переносять гірше, ніж СІЗЗС.

Взаємодіючи з ГАМК-рецепторами, бензодіазепіни збільшують спорідненість  $\gamma$ -аміномасляної кислоти до цих рецепторів. У такий спосіб підвищується надходження іонів хлору всередину нейронів і гальмівний постсинаптичний потенціал, що знижує збудливість нейронів. Бензодіазепіни мають седативну, снодійну, анксиолітичну, протисудомну, міорелаксувальну дію. Серед найчастіших побічних ефектів, пов'язаних із їхньою седативною та міорелаксувальною дією, зазначають:

- сонливість, запаморочення, зниження уваги та здатності до концентрації;
- порушення координації, що може призвести до падінь і травм, особливо в осіб літнього віку;
- зниження лібідо й порушення ерекції;
- можливі ознаки депресії, гіпотонія й пригнічення дихання.

Бензодіазепіни не рекомендовані для планового застосування під час лікування пацієнтів із ТР [29]. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів (FDA) не схвалює використання бензодіазепінів для довгострокового лікування при ТР. Попри це, в Україні вони становлять 75 % ринку медикаментів, які використовують для лікування при ТР.

Трициклічні антидепресанти ефективні в лікуванні пацієнтів із ТР як засоби терапії другої лінії. Частота побічних ефектів у разі застосування трициклічних

антидепресантів вища порівняно з прийманням СІЗЗС і СІЗЗСН. Під час вибору медикаментозної терапії слід брати до уваги такі положення, як:

- 1) при використанні трициклічних антидепресантів, СІЗЗС та СІЗЗСН імовірне підвищення ризику розвитку гіперглікемії;
- 2) збільшення маси тіла, індуковане медикаментами;
- 3) внаслідок норадренергічної дії певних антидепресантів можливий розвиток гіперглікемії;
- 4) бензодіазепіни чинять прямий вплив на рівень глікемії;
- 5) слід уникати  $\beta$ -блокаторів, оскільки вони можуть потенційно перешкоджати контролю глікемії та нормальним фізіологічним ознакам запобігання гострому гіпоглікемічному епізоду;
- 6) після досягнення ремісії медикаментозне лікування продовжувати від 6 до 12 місяців;
- 7) перед прийняттям рішення про те, що пацієнт не відповідає на лікування призначеним препаратом, слід упевнитися, що діагноз встановлено правильно, пацієнт дотримується чітко та в повному обсязі призначеної схеми терапії та тривалість інтервенцій є адекватною;
- 8) якщо у пацієнта немає терапевтичної відповіді на лікування в адекватній дозі протягом 4–6 тижнів, препарат слід змінити;
- 9) у пацієнтів похилого віку відповідь на лікування може спостерігатися пізніше.

### Лікування діабетичної нейропатії

Основним завданням у лікуванні діабетичної нейропатії є корекція рівня глікемії, надалі — глікозильованого гемоглобіну, оскільки його рівень позначається на вираженості симптомів нейропатії. Проте не варто забувати про необхідність симптоматичної терапії, зокрема менеджмент болю у хворих на ЦД. Слід акцентувати увагу на групі габапентиніодів, представником якої є прегабалін.

Ця група, на відміну від більшості згаданих вище, демонструє хороший ефект як при лікуванні тривожних розладів, так і діабетичної нейропатії загалом, а також серцевої автономної невропатії. Відповідно до рекомендацій FDA, IASP, Європейської федерації неврологічних співтовариств (EFNS), Американської академії неврології (AAN), прегабалін рекомендований для лікування нейропатичного болю різної етіології, зокрема постгерпетичної невралгії та діабетичної нейропатії [45–48].

Прегабалін — це розгалужена амінокислота, подібна за структурою до лейцину та ГАМК, проте він не зв'язується ні з рецептором ГАМК або з будь-якими рецепторами, асоційованим із ГАМК, ані з ферментами, які беруть участь у синтетичних або метаболічних шляхах ГАМК [30]. Вказаний препарат демонструє високий ступінь афінності з білками першого та другого типів  $\alpha 2\delta$ -субодиниці P/Q-вольтаж-залежних кальцієвих каналів.

Дані авторадіографії та імунологічних досліджень свідчать, що прегабалін в основному зв'язується з субодиницею  $\alpha 2\delta-1$  у корі, нюховій цибуліні та гіпоталамусі [31]. Порівняно з іншими анксиолітичними препаратами, введення прегабаліну знижує активацію

передньої частини лівої інсули та лівого мигдалеподібного тіла у відповідь на візуальні, емоційно забарвлені подразники у здорових добровольців [32]. Результати низки досліджень продемонстрували, що завдяки своєму впливу на кальцієві канали прегабалін знижує виділення глутамату [33]. Постійне безсоння та інші форми порушення сну також характерні для хворих на ГТР. В об'єднаному аналізі бази даних клінічних досліджень із прегабаліном, у якому 54 % осіб зазначали помірне та тяжке безсоння на початку лікування, прийом згаданого засобу був пов'язаний зі значним поліпшенням сну [34].

Прегабалін затверджений для лікування невропатичного болю у дорослих при uszkodженні периферичної та центральної нервової системи, як засіб додаткової терапії парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих і генералізованого тривожного розладу. Аналіз даних клінічних випробувань підтвердив, що вказаний препарат ефективно знижує вираженість симптомів як з боку серцево-судинної та дихальної систем, так і шлунково-кишкового тракту у хворих на ГТР [35]. Його дія в лікуванні невропатичного болю пов'язана з пригніченням антеградного току  $\alpha 2\delta$ -1 субодиниці, що призводить до зменшення вмісту останньої в пресинаптичних закінченнях та зниження вивільнення нейромедіаторів. Завдяки чому зменшується сенситизація нейронів спинного мозку — важливого чинника, що підтримує невропатичний біль. Відомо, що прегабалін активує також супраспинальні структури, які викликають норадренергічне інгібування процесів збудження і зменшують вираженість невропатичного болю.

Результати проведених досліджень засвідчили, що низька мінливість серцевого ритму (HRV), про яку йшлося вище, є ризиком високої смертності та захворюваності у пацієнтів із ЦД і супутніми серцево-судинними захворюваннями. Дані 4-тижневого дослідження із застосуванням прегабаліну проти плацебо підтвердили дієвість згаданого засобу в лікуванні діабетичної автономної нейропатії завдяки поліпшенню показника HRV [36].

Один із препаратів прегабаліну, що представлений сьогодні на фармацевтичному ринку України, зареєстрований під торговельною назвою Лінбаг компанії «Сандоз». Лінбаг призначають для лікування у дорослих генералізованого тривожного розладу та як засіб додаткової терапії при парціальних судомних нападах із вторинною генералізацією або без такої.

### Контраверсія — контрапункт

Часто ми стикаємося з тим, що сучасні методи лікування ГТР не забезпечують очікуваного ефекту, здавалося такого очевидного, зважаючи на патомеханізм розвитку хвороби. Це зумовлює необхідність глибокого вивчення причин тривожності. Для кращого розуміння тривожних розладів передусім треба з'ясувати нормальну реакцію тривоги. А це потребує розгляду тривоги з погляду еволюції та механізмів її розвитку.

Як вважають фахівці, поріг для встановлення реакції тривоги має залежати від імовірності виникнення небезпечних подій у середовищі та вразливості людини до цих епізодів, якщо такі наявні. Але чому ж розвивається тривога?

Поведінкові біологи розрізняють дві основні категорії питань: ті, що стосуються еволюційної необхідності, та ті, що безпосередньо належать до механізму розвитку тривоги. У дослідженнях розвитку тривоги увагу здебільшого концентрують на механізмі її формування (які нейромедіатори задіяні, які зони мозку уражені) та формі, забуваючи про функціональну значущість. Хоча саме функція і визначає форму. Будь-який еволюційний механізм зберігається, якщо він характерний для всієї популяції, тобто здатний максимізувати виживання та розмноження.

Тривога — не виняток, адже еволюція її б давно відсіяла. Ця точка зору не притаманна клініцистам, критерії яких базуються на рівні страждання та якості життя хворого. Але якщо певний механізм формує страждання, то це не обов'язково означає, що він не працює в еволюційному аспекті. Чи може тривога максимізувати виживання хворих на ЦД?

Результати низки досліджень підтверджують потенційний превентивний ефект тривоги у цьому контексті. Згідно з даними одного з них, у певній категорії хворих формується іпохондропатичний патерн поведінки з надмірною увагою до власного здоров'я, що зумовлює ретельніший контроль рівня цукру [51]. Дані дослідження, проведеного у Китаї за участю хворих на ЦД, продемонстрували більшу схильність до жорсткого дотримання власної дієти та контролю над розладами травлення у пацієнтів із ГТР на протигагу звичайним хворим [52].

Завдяки формуванню іпохондричного патерну поведінки тривога може бути і чинником раннього виявлення ЦД, що дає змогу уникнути або відстрочити потенційні ускладнення хвороби [53]. Так, за даними вказаного дослідження помірні симптоми тривоги можуть слугувати основою для цілеспрямованої поведінки, скерованої на нормальну життєдіяльність пацієнта. У загальному розумінні тривога є однією з основних фігур у формуванні емпатії — ключового механізму для адекватної соціалізації індивіда та запобігання нейродегенеративним процесам.

### Висновки

Питання взаємозв'язку ЦД та тривожних розладів наразі залишається відкритим. Доки не знайдено чіткого підтвердження суто негативної дії тривоги на ризик розвитку діабету та його ускладнень, ми можемо обмежуватися лише даними про її опосередкований вплив, механізм якого спирається більшою мірою на логічні висновки та розуміння патомеханізму цих патологій.

Лікування тривожних розладів, особливо зі слабо вираженою симптоматикою, повністю покладається на компетенцію лікаря, який має вирішувати, чи можливо спрямувати тривогу у правильне русло та зробити її своїм партнером у цьому процесі, або намагатися повністю подолати її симптоми. Серед медикаментозних засобів прегабалін та деякі антидепресанти — препарати вибору для лікування тривожного розладу, але вони є тільки «рятувальним колом у морі тривоги, а вчителем плавання лишається психотерапевт».

*Список літератури знаходиться в редакції.*

①