

CONSILIUM MEDICUM [НЕВРОЛОГИЯ • РЕВМАТОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Фармакотерапия габапентином болевого синдрома при диабетической полиневропатии

А.Б.Данилов, Т.Р.Жаркова

Материал был опубликован в №2, 2009 г.

Фармакотерапия габапентином болевого синдрома при диабетической полиневропатии

А.Б.Данилов, Т.Р.Жаркова
Кафедра нервных болезней ФППОВ, Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова

Диабетическая полиневропатия (ДПН) является частым осложнением сахарного диабета. Существуют разные ее клинические варианты: полиневропатия может быть острой и хронической, симметричной и асимметричной, асимптомной или болевой. Хроническая дистальная симметричная сенсорная и сенсомоторная полиневропатии – самые частые варианты ДПН. Именно эти формы чаще всего сопровождаются болевым синдромом. Боль при ДПН – самый распространенный вариант нейропатического типа боли, который имеет свои клинические отличия и требует особые подходы к терапии [1–3]. Несмотря на то что нормогликемия считается главным условием предотвращения развития полиневропатии, эта задача не всегда легко выполнима и заболевание, как правило, имеет прогрессирующее течение. Терапия боли, обусловленной диабетическим поражением периферической нервной системы, является трудной задачей. К сожалению, практикующие врачи нередко допускают серьезные ошибки в выборе лекарственного препарата, схемы его назначения, подборе необходимой дозы. Тем не менее в последние годы достигнут определенный прогресс в понимании механизмов развития нейропатического болевого синдрома и появились новые возможности его эффективной терапии. При лечении нейропатической боли у пациентов с ДПН пробуют использовать разные нелекарственные методы (хирургическая декомпрессия малоберцового нерва, лазерная терапия, акупунктура, магнитотерапия, биологическая обратная связь, чрескожная электронейростимуляция), эффективность которых остается недоказанной. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения нейропатической боли является лекарственная терапия. Следует подчеркнуть, что простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты при лечении болей у пациентов с ДПН не рекомендуются из-за их неэффективности [1–3]. К сожалению, в мире более 60% больных с нейропатической болью по-прежнему получают эти препараты, что недопустимо и чрезвычайно опасно при длительном применении из-за осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, печени и системы кровотока. Основными группами препаратов для лечения нейропатической боли при ДПН являются: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды и местные анестетики [1, 2].

В настоящей работе проведено исследование эффективности и безопасности препарата габапентин

(Конвалис) при лечении нейропатической боли у больных с ДПН. Габапентин – 1-(аминометил) циклогексан-уксусная кислота. Габапентин представляет собой структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и относится к антиэпилептическим препаратам. По строению он сходен с нейротрансмиттером ГАМК, однако механизм его действия отличается от такового некоторых других препаратов, взаимодействующих с ГАМК-рецепторами, включая вальпроат, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансаминазы, ингибиторы захвата ГАМК, агонисты ГАМК и пролекарственные формы ГАМК. Он не обладает ГАМКергическими свойствами и не влияет на захват и метаболизм ГАМК. Предположительно, габапентин связывается с α_2 - δ -субъединицей вольтажзависимых кальциевых каналов и подавляет поток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении нейропатической боли. Другими механизмами, участвующими в действии препарата при нейропатической боли, являются уменьшение глутаматзависимой гибели нейронов, увеличение синтеза ГАМК, подавление высвобождения нейротрансмиттеров моноаминовой группы.

Габапентин (Конвалис) показан в первую очередь для лечения нейропатической боли у взрослых. Кроме того, он рекомендован для терапии парциальных эпилептических приступов, в том числе протекающих со вторичной генерализацией в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии. Выпускается в капсулах по 300 мг. Производитель – ЗАО «Фармацевтическая фирма «ЛЕККО».

Методы исследования

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет (25 пациентов) с сахарным диабетом типа 2, имеющие нейропатическую боль. Критериями включения были возраст от 40 до 75 лет, наличие диабетической полиневропатии, подтверждение нейропатического типа боли по опроснику DN4, интенсивность боли не менее 5 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), продолжительность болевого синдрома не менее 3 мес.

Критерии исключения: декомпенсированный сахарный диабет, тяжелые сопутствующие заболевания сердца, печени и почек, поражение сосудов ног, вызывающее перемежающуюся хромоту или язвы стоп, психиатрические, психологические или поведенческие нарушения, влияющие на адекватность

Таблица 1. Идентификация пациентов с нейропатической болью*

Показатель	Значение
Возраст (полных лет)	55,68±10,28
Пол:	
мужчины	8
женщины	17
Продолжительность сахарного диабета (среднее значение)	7,88±5,3
Продолжительность диабетической полиневропатии, мес	23,32±20,53
Продолжительность болевого синдрома, мес	14,92±8,58

*В таблице представлены средние значения.

Таблица 2. Интенсивность боли по ВАШ в процессе лечения

До лечения	Через 14 дней	Через 1 мес	Через 2 мес	Через 3 мес
7,04±1,17	4,88±0,83*	3,56±0,77	2,28±0,61	1,76±0,52

Примечание. *При применении критерия Уилкоксона снижение интенсивности боли по ВАШ начиналось с 14-го дня терапии, носило статистически значимый характер и сохранялось до конца курса лечения.

Таблица 3. Представленность нейропатических симптомов до и после лечения (%)

Жалобы	До лечения	После лечения
Жжение	96	12*
Ощущение холода	48	20*
Боль по типу ударов током	52	8*
Пощипывание	92	40*
Аллодиния	44	0*
Гиперестезия	20	8*
Дизестезии	20	4*
Парестезии	100	44*
Онемение	100	72*
Зуд	8	0*

* $p < 0,001$ по сравнению с показателем до лечения.

реакций пациента в рамках исследования, прием антидепрессантов или антиконвульсантов в последние 2 нед, скелетно-мышечные и радикулярные боли, наличие зависимостей или склонности к ним.

При обследовании больных перед началом и в ходе исследования использовали следующие методы: опросник DN4 для оценки достоверности нейропатического болевого синдрома, ВАШ, оценка побочных эффектов, клинические анализы крови, мочи, биохимические анализы.

Конвалис назначался в виде монотерапии. Начальная доза препарата составляла 300 мг/сут в 1-й день терапии, во 2-й – 600 мг, на 3-й – 900 мг. На 2-й неделе терапии с 8–9-го дня лечения доза увеличивалась на 300 мг. В дальнейшем для получения эффекта дозировка была увеличена до 1800 мг/сут (через 14 дней терапии). Длительность терапии Конвалисом – 90 дней (включала исследование во время фонового визита, на 14, 30, 60 и 90-й день терапии).

На протяжении всего лечения препаратом проводился анализ интенсивности болевого синдрома по ВАШ (фоновый визит, 14, 30, 60 и 90-й дни терапии);

анкетирование с помощью опросника DN4, клинические анализы крови, мочи, биохимические анализы (уровень глюкозы) проводились до и после лечения. Во время каждого визита оценивались побочные эффекты.

Результаты исследования

В исследование были включены 25 больных сахарным диабетом в соответствии с принятыми критериями включения. Идентификация обследованных больных представлена в табл. 1.

В табл. 2 представлены значения интенсивности боли по ВАШ до лечения, на 14, 30, 60 и 90-й день терапии. Достоверное снижение боли отмечалось уже через 14 дней лечения, в дальнейшем к концу 1-го месяца интенсивность боли уменьшилась на 50%, а через 90 дней – на 75%.

В табл. 3 приведен анализ нейропатических симптомов до и после лечения. Можно отметить достоверное снижение представленности большинства проявлений нейропатической боли.

Суммарный балл по опроснику DN4 к концу тера-

пии составил $3,96 \pm 0,65$, что достоверно ниже, чем до начала лечения $7,32 \pm 1,02$; $p < 0,00001$).

Выявленные у больных негативные сенсорные расстройства и изменения в рефлекторной сфере после проведенного лечения не изменились. Достоверных изменений показателей, по данным лабораторных методов исследования, до и после лечения Конвалисом не получено.

В ходе исследования выявлены следующие побочные явления: в 1-й месяц лечения – у 25% пациентов головокружение, у 15% – сонливость, во время 2-го месяца терапии – у 5% пациентов жалобы на головокружение, у 5% – на сонливость. Ни один пациент не был исключен из исследования из-за побочных действий Конвалиса.

Обсуждение

В отношении механизмов формирования боли при ДПН чаще всего обсуждается поражение тонких сенсорных волокон, которые отвечают за болевую чувствительность [1, 3, 4]. Рассматриваются механизмы периферической и центральной сенситизации, генерация импульсов из эктопических очагов пораженных нервов, избыточная экспрессия натриевых каналов периферических нейронов. Большое внимание уделяется изучению феномена «взвинчивания», недостаточности антиноцицептивных нисходящих влияний на задний рог спинного мозга (центральной дезингибиции). Открытие и изучение этих патофизиологических механизмов позволило разработать новые подходы фармакотерапии нейропатической боли. Современная фармакотерапия этого типа боли основана на целенаправленном применении препаратов, воздействующих на конкретный механизм боли. К таким препаратам относятся опиоиды [5, 6], антидепрессанты [7–9], лидокаин [10] и антиконвульсанты [11–17].

Антиконвульсанты при лечении хронических болей используют с 1942 г. [16, 17]. В основе их обезболивающего действия лежит способность этих препаратов блокировать натриевые каналы мембран ноцицептивных нейронов и таким образом снижать их возбудимость и трансмиссию болевых сигналов. Карбамазепин был признан препаратом выбора при лечении нейропатического болевого синдрома [16]. Однако даже в самых ранних сообщениях отмечались ограничения антиконвульсантов при лечении болевых синдромов. Так, показана их более высокая эффективность при болевом синдроме, связанном с периферическими поражениями, по сравнению с таковой при центральных болях. Несмотря на имеющиеся данные о положительном ответе постоянной боли на антиконвульсанты, они дают более выраженный эффект при острой и пароксизмальной боли. Кроме того, хорошо известно, что эти антиконвульсанты могут вызывать достаточно серьезные побочные реакции (анемия, гепатотоксичность, эндокринопатия и др.), поэтому дальнейшее изучение антиконвульсантов нового поколения при терапии боли было вполне оправдано. В конце 1990-х годов в практику вошел антиконвульсант габапентин, что открыло новые возможности лечения

нейропатической боли при сахарном диабете [11, 13]. В отличие от других антиконвульсантов он оказался наиболее эффективным и безопасным при лечении нейропатической боли при ДПН. Близким к нему по механизмам действия, но с другой фармакокинетикой является препарат прегабалин [12, 14, 15]. Считается, что обезболивающий эффект габапентина и прегабалина обусловлен главным образом, блокированием $\alpha_2\text{-}\delta$ -субъединицы кальциевых каналов мембран ноцицептивных нейронов, что приводит к снижению высвобождения медиаторов боли (глутамат, норадреналин и субстанция Р) в задних рогах спинного мозга и нарушает передачу болевого сигнала в центральную нервную систему [11, 12]. Эффективность габапентина и прегабалина была подтверждена в нескольких двойных слепых контролируемых плацебо исследованиях у больных с ДПН [11–15]. Эти два препарата в настоящее время являются наиболее признанными средствами для фармакотерапии нейропатической боли при ДПН.

Проведенное нами исследование аналога габапентина препарата Конвалис показало его высокую эффективность при лечении боли у пациентов с ДПН. Достоверный обезболивающий эффект Конвалиса отмечался уже через 14 дней терапии, в дальнейшем к концу 1-го месяца интенсивность боли уменьшалась на 50%, а концу 90 дней лечения – на 75%. В результате терапии получено высокодостоверное уменьшение представленности всех главных дескрипторов нейропатической боли. В наибольшей степени уменьшилось ощущение жжения, которое присутствовало практически у всех исследованных больных. У всех пациентов отмечено исчезновение аллодинии, одного из самых неприятных симптомов нейропатической боли. Следует отметить хорошую переносимость препарата. Ни один пациент не был исключен из исследования из-за побочных действий Конвалиса. Такое нежелательное явление, как сонливость, не препятствовало продолжению лечения, а в некоторых случаях оказывало благоприятное воздействие на ночной сон. Применение Конвалиса на протяжении 3 мес не привело к изменению основных биохимических показателей крови.

Следует особо подчеркнуть, что терапия нейропатической боли у больных сахарным диабетом не противопоставляется метаболической, антиоксидантной, витаминной, сосудистой терапии и другим видам лечения, направленным на стабилизацию уровня глюкозы в крови, улучшение кровоснабжения, трофики и энергетики нервных клеток. Напротив, терапия боли может быть наиболее успешной на фоне проведения адекватных упомянутых лечебных мероприятий.

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности препарата Конвалис при лечении нейропатического болевого синдрома у пациентов с ДПН. Учитывая хорошую переносимость препарата, пригодность для перорального приема в амбулаторных условиях, можно рекомендовать Конвалис для использования в качестве монотерапии при лечении нейропатической боли у больных ДПН.

Литература

1. Данилов АБ, Давыдов ОС. *Нейропатическая боль*. М.: Боргес, 2007.
2. Строчков ИА, Баринов АН. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии. *Неврол. журн.* 2001; 6: 47–55.
3. Dyck PJ, Dyck PJ. B. *Diabetic polyneuropathy. Diabetic Neuropathy*. Eds PJ Dyck, PK Thomas. Philadelphia: W.B.Saunders, 1999: 255–78.
4. Sima A. Metabolic alterations of peripheral nerve in diabetes. *Semin Neurol* 1996; 16: 129–37.
5. Harati Y, Gooch C, Swenson M et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842–6.
6. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C et al. Tramadol relieves pain and allodymia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85–90.
7. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116(1–2): 109–18.
8. Litbner F. Venlafaxine in treatment of severe painful peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2000; 23: 1710–1.
9. Max MB, Culnane M, Schafer SC et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589–96.
10. Hart-Gouleau S, Gammaitoni A, Galer B et al. Open-label study of the effectiveness and safety of Lidocaine patch 5% (Lidoderm) in patients with painful diabetic neuropathy.
11. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831–6.
12. Freynbagen R, Strojek K, Griesing T et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254
13. Gorson KC, Schott C, Rand WM et al. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebocontrolled, double-blind, crossover trial. *Neurology* 1998; 50(suppl. 4): A103.
14. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104–10.
15. Richter RW, Portenoy R, Sharma U et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253–60.
16. Rull JA, Quibrera R, Gonzales-Millan H, Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double-blind cross-over trial. *Diabetologia* 1969; 5: 215–8.
17. Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 196–9.

————— * —————

Распространенность
нейропатической боли
достигает 7% в популяции.
(Давыдов О.С.,
Данилов А.Б., 2007)

**Наиболее часто
нейропатическая боль
возникает при:**

- диабетической полиневропатии (50%)
- рассеянном склерозе (28%)
- сирингомиелии (75%)
- мозговом инсульте (8%)
- травме нерва (5%)

КОНВАЛИС

габапентин

капсулы 300 мг № 50

**Эффективное лечение
нейропатической боли
стало доступным!**



- **Быстрое наступление эффекта**
- **Минимум противопоказаний**
- **Хорошая переносимость**

Рег.уд. №ЛС-001576 от 12.05.2006

**Используется для лечения
различных видов
нейропатической боли
у взрослых:**

периферической
полиневропатии,

боли при рассеянном
склерозе,

тригеминальной невралгии,
радикулопатиях,
мигрени и других.