

Применение габапентина в лечении хронической нейропатической боли у взрослых

Кокрановская группа по изучению боли, паллиативного и поддерживающего лечения опубликовала обновленный и дополненный систематический обзор по применению габапентина в лечении хронической нейропатической боли (персистирующего болевого синдрома, возникающего при диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии, травматическом повреждении нервов, фантомных болях в ампутированных конечностях, фибромиалгии, невралгии тройничного нерва).

Авторы провели поиск рандомизированных контролируемых исследований в электронных базах данных MEDLINE, EMBASE, CENTRAL; проанализировали отчеты и резюме опубликованных и неопубликованных исследований. Для дальнейшего анализа отобрали рандомизированные двойные слепые исследования, в которых сообщалось об аналгезирующем действии габапентина, а интенсивность болевого синдрома оценивалась при помощи валидированных опросников.

Рассчитывался показатель NNT (number needed to treat – количество пациентов, которым необходимо назначить лечение, чтобы предотвратить 1 нежелательное событие) на основании положений IMMPACT (Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials).

Были проанализированы результаты 29 исследований, в которых пациенты (n=3571) получали габапентин в суточной дозе ≥ 1200 мг для лечения 12 заболеваний, сопровождающихся нейропатической болью. Оказалось, что у 78% имели место постгерпетическая невралгия, диабетическая нейропатия, смешанная нейропатическая боль. При использовании в качестве критерия определения IMMPACT «умеренная польза от применения препарата» габапентин превосходил плацебо в 14 исследованиях (n=2831): уменьшение интенсивности болевого синдрома зафиксировано у 43% больных, принимавших габапентин, и у 26% пациентов, получавших плацебо; NNT=5,8 (4,8-7,2). При использовании определения IMMPACT «значительная польза от приема препарата» габапентин превосходил плацебо в 13 исследованиях (n=2627): уменьшение интенсивности болевого синдрома зафиксировано у 31% участников, принимавших габапентин, и у 17% пациентов, получавших плацебо; NNT=6,8 (5,6-8,7). Эти данные отражают более сдержанную оценку эффективности габапентина по сравнению с ранее опубликованными.

Прием габапентина достоверно чаще сопровождался развитием нежелательных явлений. У пациентов, принимавших данный препарат, можно было ожидать развития как минимум одного нежелательного эффекта (60%), отмены препарата в связи с развитием побочных действий (12%), головокружения (21%), сонливости (16%), периферических отеков (8%), нарушения походки (9%). Частота развития серьезных нежелательных явлений не отличалась при приеме габапентина (4%) и плацебо.

Проведенный систематический обзор показал, что прием габапентина позволяет адекватно купировать нейропатический болевой синдром у 1/3 пациентов. Более осторожную оценку эффективности габапентина авторы объясняют использованием клинически значимых критериев эффективности препарата, а также увеличением количества исследований и числа участников.

Moore R. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, is. 3.

Употребление поваренной соли влияет на показатели смертности больных СД 2 типа

Известно, что прием поваренной соли влияет на уровень артериального давления (АД). Поэтому многие действующие руководства рекомендуют больным сахарным диабетом (СД) 2 типа ограничить потребление соли для достижения целевых цифр АД. Между тем влияние количества потребляемой поваренной соли на показатели смертности больных СД никогда ранее не изучалось.

Ученые из Эндокринного центра (г. Мельбурн, Австралия) провели проспективное когортное исследование, в котором приняли участие 638 пациентов с СД 2 типа. В ходе исследования определяли уровень суточной экскреции натрия с мочой, рассчитывали предикторы смертности от всех причин, в том числе кардиоваскулярной смертности.

Исходные средние значения суточной экскреции натрия составили 184 ± 73 ммоль/сут. В течение всего периода наблюдения значения суточной экскреции натрия практически не изменились: коэффициент вариации составил $23 \pm 11\%$. На протяжении 9,9 года было зарегистрировано 175 летальных исходов, из них 75 (43%) случаев были связаны с развитием фатальных кардиоваскулярных событий.

Оказалось, что показатель смертности от всех причин был обратно пропорционален уровню суточной экскреции натрия ($p < 0,001$). При увеличении последней на каждые 100 ммоль общая смертность снижалась на 28% (95% ДИ 6-45%; $p = 0,02$). С учетом поправки на существующий риск смерти от некардиоваскулярных и других причин уровень суточной экскреции натрия был достоверно связан с показателями кардиоваскулярной летальности (относительный риск 0,65; 95% ДИ 0,44-0,95; $p = 0,03$).

Таким образом, снижение суточной экскреции натрия у больных СД 2 типа приводит к повышению общей и кардиоваскулярной смертности. Комментируя полученные парадоксальные результаты, авторы исследования настаивают на необходимости проведения интервенционных исследований для установления влияния потребления поваренной соли на исходы и течение СД и внесении соответствующих изменений в действующие руководства по ведению СД 2 типа.

Ekinci E. et al. *Diabetes Care*. 2011; DC 101723

Распространенность депрессии у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе или недиагностированным СД

Группа ученых под руководством А. Nouwen из Европейского исследовательского консорциума по изучению депрессии у больных СД провела анализ научных статей, опубликованных в электронных базах данных EMBASE, MEDLINE с 1947 по 2010 год, в которых сравнивался риск развития депрессии у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и недиагностированным СД по сравнению с лицами, имеющими нормальные показатели метаболизма глюкозы, и больными СД.

В метаанализ были включены 13 исследований с участием 9840 пациентов, из них 2121 участник с СД, 1483 – с недиагностированным СД, 6236 человек с нарушением толерантности к глюкозе.

Оказалось, что у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе риск развития депрессии не превышает вероятность развития таковой у лиц, имеющих нормальный метаболизм глюкозы (отношение шансов (ОШ) 0,96; 95% ДИ 0,85-1,08). Риск развития депрессии достоверно не отличался у лиц с недиагностированным СД по сравнению с таковым у пациентов без патологических изменений метаболизма глюкозы (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,71-1,25) или с нарушенной толерантностью к глюкозе (ОШ 1,16; 95% ДИ 0,88-1,54). У лиц как с нарушенной толерантностью к глюкозе, так и с недиагностированным СД зафиксирован низкий риск развития депрессии по сравнению с таковым у больных СД (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,48-0,73 и ОШ 0,57; 95% ДИ 0,45-0,74 соответственно).

Результаты проведенного метаанализа продемонстрировали, что лица с нормальными метаболизмом глюкозы, больные с нарушенной толерантностью к глюкозе и недиагностированным СД имеют одинаковый риск развития депрессии. Авторы исследования подчеркнули, что высокий риск развития депрессии отмечается только у больных СД.

Nouwen A. et al. *Diabetes Care*. 2011; 34: 752-762

Медленное восстановление частоты сердечных сокращений – прогностический фактор развития безболевой ишемии миокарда у больных СД 2 типа

Группа японских ученых под руководством Т. Yamada установила, что медленное восстановление нормальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) после физической нагрузки является прогностическим фактором развития безболевой ишемии миокарда у больных СД 2 типа.

Для детального изучения возможной связи между скоростью восстановления ЧСС и развитием эпизода немой ишемии миокарда специалисты Токийского университета обследовали 87 больных СД 2 типа, которые на момент включения в исследование не испытывали боли в области сердца. Все пациенты выполнили нагрузочные пробы (тредмил-тест); безболевую ишемию миокарда диагностировали в ходе оценки перфузии миокарда при помощи перфузионной радиоизотопной скинтиграфии.

Результаты исследования показали, что у 47% больных СД имела место безболевая форма ишемии миокарда. У больных с доказанной немой ишемией миокарда восстановление ЧСС после физической нагрузки было замедлено по сравнению с таковым у лиц, имевших нормальные показатели перфузии миокарда (соответственно 18 ± 6 и 30 ± 12 уд/мин; $p < 0,0001$). После поправки на максимальную мощность выполненной нагрузки, исходную и максимальную ЧСС, значения HbA1c, прием производных сульфонилмочевины оказалось, что медленное восстановление нормальной ЧСС было связано с развитием безболевой ишемии миокарда (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,75-0,92; $p = 0,0006$). Кроме того, медленное восстановление ЧСС было связано с выявлением стеноза коронарных артерий при проведении коронарографии (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,75-0,94; $p = 0,0017$).

Авторы исследования подчеркнули, что у больных СД высокий риск развития безболевого ишемического поражения миокарда можно предположить на основании медленного восстановления ЧСС после выполнения физической нагрузки.

Yamada T. et al. *Diabetes Care*. 2011; DC 101424

Генетический дефект белка перичентрина приводит к развитию СД

Известно, что перичентрин является интегральным белком centrosомы (клеточной органеллы, принимающей активное участие в делении клеток) и образует в centrosоме каркас, необходимый для прикрепления других структурных белков. Предполагается, что дефект гена перичентрина (PCNT) может изменять метаболизм глюкозы, способствуя развитию резистентности к инсулину.

Группа ученых из Кембриджского университета (Великобритания) провела анализ распространенности СД и инсулинорезистентности у лиц с дефектом гена перичентрина.

Экспрессию перичентрина в тканях человека определяли при помощи количественной ПЦР в реальном времени; влияние перичентрина на действие инсулина и адипогенез оценивали при помощи анализа экспрессии генов, иммуноблоттинга.

Результаты исследования показали, что среди больных с дефектом гена PCNT (n=21) в 18 случаях имела место тяжелая инсулинорезистентность, у 13 пациентов – дислипидемия, у 10 участников – СД (средний возраст установления диагноза СД – 15 лет). Обнаружение перичентрина в адипоцитах не влияло на трансмембранную передачу сигналов от инсулина, но привело к двукратному ухудшению инсулиноопосредованного усвоения глюкозы (примерно соизмеримому с ассоциированным дефектом адипогенеза и пролиферации клеток). Наиболее высокий уровень экспрессии перичентрина наблюдался в скелетной мускулатуре.

Проанализировав полученные данные, исследователи пришли к выводу, что тяжелая инсулинорезистентность и раннее развитие СД являются характерными признаками дефекта гена PCNT; дефицит перичентрина не ухудшает воздействие инсулина на адипоциты. Авторы предположили, что частичное нарушение дифференцировки адипоцитов может быть связано с дефектом гена PCNT.

Huang-Doran I. *Diabetes*. 2011; 60: 925-935

Содержание витамина D и уровни инсулина, глюкозы, HbA1c

Американские ученые предположили, что между содержанием витамина D и уровнями инсулина, глюкозы, HbA1c существует тесная корреляция.

Чтобы подтвердить выдвинутую гипотезу, E. Ford и соавт. проанализировали результаты обследования подростков (n=1941), проживавших в США и принявших участие в национальном исследовании National Health and Nutrition Examination Survey на протяжении 2001-2006 гг.

Было обнаружено, что концентрация инсулина была на 24% ниже у подростков мужского пола, у которых содержание витамина D превышало 75 нмоль/л, по сравнению с подростками, имевшими дефицит витамина D (< 50 нмоль/л; $p = 0,003$). Содержание витамина D было обратно пропорционально уровню глюкозы только у подростков мужского пола – выходцев из Мексики ($p = 0,007$). В то же время достоверной связи между концентрацией витамина D и значениями HbA1c не зафиксировано.

Таким образом, исследование показало, что у подростков мужского пола содержание витамина D в сыворотке крови обратно пропорционально концентрации инсулина.

Ford E. et al. *Diabetes Care*. 2011; 34: 646-648

Подготовила Лада Матвеева