

И.А. Строчков, к.м.н., В.А. Головачева, А.С. Фокина, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Прегабалин в терапии болевой диабетической полиневропатии

**При сахарном диабете (СД) 1 и 2 типов могут развиваться разнообразные формы поражения периферических нервов, как генерализованные, так и локальные. Практически при всех формах диабетических невропатий имеется болевой синдром, который варьирует по характеристикам и интенсивности в зависимости от формы диабетической невропатии. Наибольшая интенсивность болевого синдрома отмечается при различных вариантах диабетической полиневропатии тонких волокон, она составляет 8-10 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Интенсивная боль может отмечаться в начале развития диабетической амиотрофии и изредка при торакоабдоминальной диабетической радикулопатии, в то время как при компрессионных невропатиях, которые типичны для больных СД, невропатическая боль обычно невысокой интенсивности. При наиболее распространенной форме диабетических невропатий – дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии (ДПН) – интенсивность боли в большинстве случаев невысокой и средней степени, редко превышая 6 мм по ВАШ. Данные о распространенности болевого синдрома при СД достаточно противоречивы.**

По результатам различных исследований, хронический болевой синдром при ДПН встречается у 3-26% больных. Невропатическая боль снижает качество жизни больных СД, их социальную адаптацию, трудоспособность и во многих случаях плохо поддается лечению. Существует несколько проблем, связанных с болевым синдромом при ДПН. Во-первых, больные часто не рассказывают врачу о наличии боли, особенно если интенсивность боли составляет 1-3 мм, а во-вторых, даже если больные сообщают врачу о том, что их беспокоят боли низкой интенсивности, все равно лечение по этому поводу часто им не назначается. В основе периферической невропатической боли, к которой относится болевой синдром при ДПН, лежат патологическая активация путей проведения боли (эктопическая импульсация, феномен эфаса, снижение порога возбудимости ноцицепторов), повышение возбудимости (сенситизация) нейронов дорсального ганглия, заднего рога, таламуса и сенсорной коры.

Лечение невропатической боли базируется на современных представлениях о патофизиологических механизмах ее развития. Используют фармакологические воздействия, направленные на уменьшение периферической афферентации, снижающие возбудимость ноцицептивных нейронов ЦНС и усиливающие супраспинальные нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния. Возможно применение электростимуляции периферических нервов, в первую очередь проприоцептивных волокон, для усиления тормозных влияний на возбудимость ноцицептивных нейронов спинного мозга, и игло-рефлексотерапии. Хирургическое лечение в случаях, резистентных к фармакотерапии, может включать использование вживляемых электродов в головной или спинной мозг. Европейские рекомендации по лечению невропатической боли основаны на анализе Кокрановской базы данных контролируемых исследований за период с 1966 по 2006 г. Эти рекомендации были разработаны группой экспертов по невропатической боли и обсуждались на нескольких специализированных симпозиумах. При составлении отечественных рекомендаций по лечению невропатической боли особое внимание было уделено анализу европейских рекомендаций.

Препаратами первой линии для лечения невропатической боли являются антиконвульсанты, антидепрессанты и местные анестетики. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), действующие преимущественно на периферические альгогены воспаления, не используются для лечения невропатической боли в связи с их неэффективностью.

В исследовании ЕРИС показано, что никаких принципиальных отличий в практике зарубежных врачей в отношении использования лекарственных средств для лечения невропатической боли и российских неврологов

нет. Наиболее часто применялись для лечения невропатической боли НПВП и анальгетики, в то время как препараты первой линии лечения невропатических болевых синдромов назначались врачами значительно реже. Обращает на себя внимание факт предшествующей терапии анальгетиками и НПВП у 80% больных с болевым синдромом, обратившихся к врачам-неврологам в рамках исследования ЕРИС. Тем не менее пациенты обращались к врачам в связи с наличием беспокоящего их болевого невропатического синдрома, что свидетельствует о неэффективности предшествующего лечения. Особо следует отметить, что средняя интенсивность невропатической боли в этой группе больных была достаточно высокой (6,3 балла по ВАШ), а средняя продолжительность болевого синдрома составляла 18,3 мес. Таким образом, нельзя говорить о том, что неоптимальная терапия невропатической боли была обусловлена невысокой интенсивностью болевого синдрома или его недостаточной продолжительностью, когда качество жизни еще не нарушается и пациент настойчиво не обращается к врачу с целью избавления от боли. После консультации больных врачами-неврологами, участвовавшими в исследовании ЕРИС, лечение по поводу невропатической боли было рекомендовано 95% пациентов, что свидетельствует о том, что до участия в исследовании 15% больных не получали лечения для уменьшения интенсивности боли, хотя нуждались в этом.

Применение местных анестетиков приводит к уменьшению периферической невропатической боли. Наиболее широко применяется лидокаин, обладающий ингибирующим действием на натриевые каналы. Лидокаин может использоваться системно (в виде медленных капельных инфузий), что требует обязательного постоянного контроля сердечной деятельности и ограничивает возможность использования лидокаина с помощью кожного пластыря. Основным показанием для применения пластыря с лидокаином являются ДПН с наличием аллодинии.

Антидепрессанты широко используются при лечении невропатической боли различной этиологии. Трициклические антидепрессанты (ТЦА), которые начали использоваться с 50-х гг. прошлого века, высокоэффективны при невропатической боли. Основным механизмом действия ТЦА является блокирование обратного захвата норадреналина и серотонина в пресинаптическую терминаль за счет действия на натриевые и кальциевые каналы, что усиливает центральные антиноцицептивные влияния. Селективные блокаторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин) имеют меньше побочных эффектов, но их способность уменьшать невропатические боли существенно уступает ТЦА. Ограничения в использовании ТЦА при невропатической боли, особенно у пожилых пациентов, связаны с многочисленными и иногда тяжелыми побочными эффектами. Ортостатическая гипотония, задержка мочи, запоры, тахикардия, «сухой синдром» могут возникать не только у пожилых людей. Наличие глаукомы и аденомы предстательной железы являются противопоказанием для назначения ТЦА. Кроме того, показано, что длительное применение ТЦА увеличивает в 2,2 раза риск развития инфаркта миокарда. В последнее время активно разрабатываются так называемые сбалансированные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, имеющие меньше побочных эффектов. Препараты этой группы – дулоксетин и венлафаксин – используются для лечения невропатической боли при ДПН, однако они уступают амитриптилину в эффективности уменьшения невропатической боли.

Антиконвульсанты стали применять для лечения болевых синдромов с 40-х гг. прошлого века, когда была показана эффективность фенитоина при лечении тригеминальной невралгии. В 1962 для лечения невралгии тройничного нерва впервые был использован антиконвульсант карбамазепин – препарат, близкий по своей структуре к ТЦА, который до настоящего времени остается препаратом первой линии в лечении невралгии тройничного нерва. Основным механизмом действия фенитоина и карбамазепина

является блокирование вольтаж-зависимых натриевых каналов.

В 1990-е гг. было проведено изучение механизмов действия и клинической эффективности при невропатической боли нового поколения антиконвульсантов – габапентиноидов (габапентин и прегабалин). Наиболее широко в последние годы используется габапентиноид последнего поколения – прегабалин (Лирика, фармацевтическая компания «Пфайзер»). Лирика близка по своей структуре к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), однако показано, что препарат не взаимодействует с рецепторами к ГАМК. Прегабалин уменьшает сенситизацию центральных ноцицепторов, в основном за счет связывания с  $\alpha 2$ - $\delta$ -субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов мембраны ноцицептивных нейронов, что приводит к блокированию проведения через каналы ионов кальция и уменьшению возбудимости нейронов. Побочных эффектов у препарата Лирика немного, к основным относятся сонливость и головокружение, реже наблюдаются периферические отеки и повышение веса. Тяжесть побочных эффектов незначительна, а их длительность не превышает 2-3 нед даже при продолжении приема препарата в прежней дозе. Препарат не метаболизируется в печени и выводится в виде целой молекулы через почки, поэтому он не взаимодействует с другими препаратами, но должен с осторожностью использоваться у больных с нарушением функции почек, так как может происходить накопление избыточного содержания вещества в крови. Препарат может назначаться больным с поражением почек, но при этом необходимо использовать меньшие дозы и по возможности контролировать его содержание в крови. Для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов используют титрование дозы прегабалина. Прием начинают с дозы 75-150 мг/сут (на ночь), затем в течение 3 дней дозу увеличивают до 300 мг (один прием 150 мг днем и один прием вечером) и наконец дозу увеличивают в течение 3-5 дней до 300 мг 2 раза в сутки. При этом отмечают уменьшение болевого синдрома при различных вариантах невропатической боли в первые 3 дня лечения препаратом Лирика (рис.).

Прием пищи не влияет на биодоступность прегабалина.

Рекомендации по лечению пациентов с невропатической болью свидетельствуют о принципиальном изменении использования фармакологических препаратов врачами, принимавшими участие в исследовании ЕРИС. Значительно увеличилось число больных, которым было назначено лечение препаратами первой линии в соответствии с европейскими и отечественными рекомендациями, и уменьшилось количество пациентов, которым были рекомендованы анальгетики. Вместе с тем частота назначения НПВП уменьшилась незначительно.

Анальгетики и НПВП рекомендовались больным с ДПН, когда ноцицептивный компонент отсутствует, то есть в клинической ситуации, при которой их назначение совершенно не оправдано.

Можно предположить, что существует значительная инерция в мышлении врачей, когда традиционно назначаемые ранее фармакологические препараты остаются во

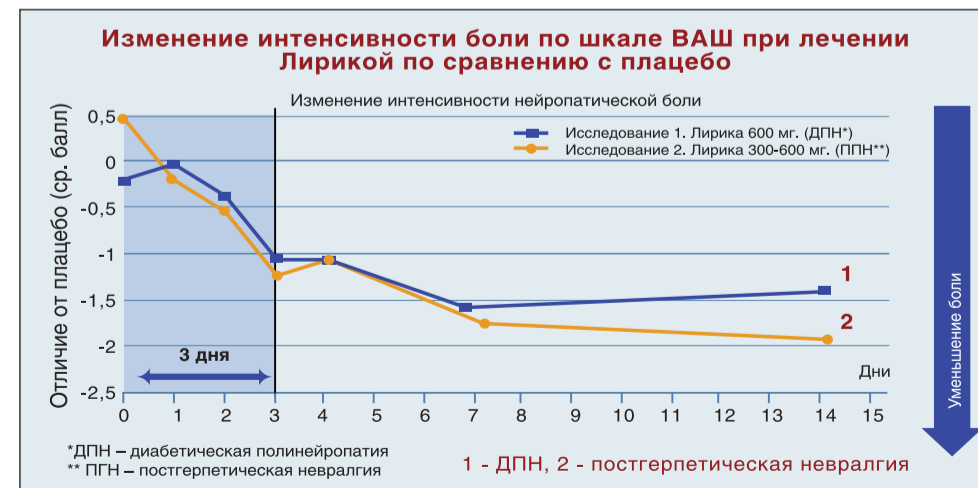


Рис. Эффективность Лирики

Продолжение на стр. 26.

И.А. Строков, к.м.н., В.А. Головачева, А.С. Фокина, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

## Прегабалин в терапии болевой диабетической полиневропатии

Продолжение. Начало на стр. 25.

врачебном арсенале при лечении невропатической боли и требуются значительные усилия, в первую очередь направленные на повышение уровня знаний врачей, для преодоления этой ситуации. Результаты исследования EPIC позволяют сделать несколько выводов. Во-первых, врачи должны строго придерживаться европейских и отечественных рекомендаций по лечению невропатической боли, что позволит обеспечить современный уровень терапии болевых синдромов. Во-вторых, результаты исследования показывают, что повышение уровня знаний врачей о патофизиологических механизмах невропатической боли, принципах ее диагностики и лечения позволят значительно улучшить качество медицинской помощи больным с невропатическими болями синдромами.

Рассматривая различные предложенные схемы лечения болевого синдрома при ДПН, можно выделить три компонента терапевтических воздействий:

- оптимизация контроля СД с целью минимизировать воздействие гипергликемии на периферические нервы;
- улучшение сосудистого обеспечения и метаболизма периферических нервов (патогенетическая терапия);
- блокирование боли на периферическом уровне, уровне заднего рога и в ЦНС (симптоматическое лечение).

Роль компенсации углеводного обмена не следует переоценивать. Убедительных данных, что кратковременные колебания уровня

глюкозы могут оказывать быстрое влияние на клиническую картину ДПН, в настоящее время нет. Не отмечено взаимосвязи позитивной невропатической симптоматики и уровня HbA<sub>1c</sub> в момент обследования больных. Не отмечено зависимости между состоянием компенсации СД (по величине HbA<sub>1c</sub>) в момент обследования пациентов и неврологическим дефицитом (показатель тяжести ДПН). В исследовании, проведенном в 2142 городах США (GOAL A<sub>1c</sub> Study), не обнаружено взаимосвязи между уровнем HbA<sub>1c</sub> и стадиями ДПН у 7892 больных с СД 2 типа. Применение патогенетического лечения с помощью лекарственных средств, уменьшающих оксидантный стресс ( $\alpha$ -липоевая кислота, актовегин), достоверно снижает выраженность боли при хронических болевых ДПН, но только на 3-й неделе терапии. Применение  $\alpha$ -липоевой кислоты или актовегина при болевой форме ДПН целесообразно из-за необходимости улучшить функциональное состояние периферических нервов, но не быстрого уменьшения боли. При назначении патогенетической терапии может увеличиться эффективность симптоматической терапии боли (антидепрессанты, антиконвульсанты), кроме того, создаются предпосылки для более быстрой отмены симптоматического лечения без возобновления болевого синдрома.

Наиболее перспективным направлением в лечении болевых ДПН является применение антиконвульсантов, в первую очередь прегабалина, которые входят в первую линию терапии по экспертным оценкам. Уже в первых рандомизированных двойных

слепых плацебо-контролируемых исследованиях эффективности прегабалина при болевой ДПН, проведенных в начале века, было отмечено, что по сравнению с плацебо препарат достоверно уменьшает болевой синдром.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании японские специалисты в 2011 г. изучили эффективность доз 300 и 600 мг прегабалина по сравнению с плацебо у 317 пациентов с болевой ДПН. Длительность курса лечения составила 14 нед, достоверное уменьшение болевого синдрома ( $p < 0,05$ ) при обеих дозах препарата отмечено уже с первой недели лечения. К окончанию исследования снижены боли на 50% и более отмечено при приеме 300 мг прегабалина у 29,1% больных, при приеме 600 мг препарата – у 35,6% участников, а при использовании плацебо – у 21,5% пациентов. Кроме уменьшения болевого синдрома в группах, получавших прегабалин, отмечены также улучшение сна, уменьшение онемения и парестезий.

В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2013 г., проведен анализ результатов 11 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований эффективности прегабалина при болевой ДПН и постгерпетической невралгии. Используя оригинальные статистические методики анализа, авторы пришли к выводу, что улучшение качества жизни больных при лечении прегабалином связано не только с уменьшением болевого синдрома, но имеется и прямой эффект прегабалина на качество жизни, возможно, связанный с анксиолитическим действием препарата.

Исследований, в которых сравнивается эффективность различных препаратов для лечения болевой ДПН, крайне мало. В рандомизированном исследовании сопоставление эффективности в отношении уменьшения

болевого синдрома габапентином, дулоксетином и препаратом Лирика проведено у 152 пациентов с болевой ДПН (по 50 больных получали габапентин и дулоксетин и 52 участника – прегабалин). Прегабалин более выражено, чем габапентин и дулоксетин, уменьшал боль и улучшал сон, при этом мягкие побочные эффекты отмечены у 9,2% больных. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании не найдено различий в эффективности снижения интенсивности боли при сравнении амитриптилина, дулоксетина и прегабалина. Дизайн исследования с первоначальным приемом низких, а затем высоких доз препаратов не позволяет полностью доверять такому заключению.

Известно, что прием прегабалина можно сочетать с назначением антидепрессантов, например дулоксетина, для уменьшения боли при ДПН. В открытом исследовании 2012 г. предпринята попытка использовать для уменьшения болевого синдрома при ДПН у 1327 больных СД 1 и 2 типов комбинации витамина В<sub>12</sub> (метилкобаламина 750 мкг) и прегабалина (75 мг). Результаты исследования позволили авторам рекомендовать использование такой лекарственной комбинации для лечения болевой ДПН.

Европейские и мировые рекомендации по лечению невропатической боли подчеркивают факт высокой эффективности прегабалина (препарата Лирика) при лечении невропатических болевых синдромов, в том числе при ДПН, и относят его к лекарственным средствам первой линии терапии с доказанностью эффективности А.

Список литературы находится в редакции. Статья напечатана в сокращении. РМЖ, № 9, 2013 г.

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине WUKLYR0314014

# Здоров'я України®

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті  
**www.health-ua.com**

повна версія всіх номерів  
медичної газети  
«Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні  
та всі тематичні  
номери



Архів з 2003 року