

Н.А. Кравчун, д.м.н., профессор, ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Полифармакотерапия болевой формы диабетической нейропатии: в поиске рациональной комбинации

Диабетическая нейропатия (ДН) является самым распространенным хроническим осложнением сахарного диабета 1 и 2 типов. Известно, что ДН не только существенно снижает качество жизни больных, но и обуславливает более тяжелые последствия заболевания – синдром диабетической стопы и ампутацию конечностей. С учетом ключевой роли гипергликемии в патогенезе ДН основным направлением в профилактике и лечении этого состояния является адекватный контроль уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина. Однако только достижение и поддержание компенсации углеводного обмена у больных сахарным диабетом не способны ликвидировать клинические проявления ДН. Требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение, особенно для купирования болевого нейропатического синдрома. В данном обзоре представлено обоснование и рассматривается доказательная база полифармакотерапии болевой формы ДН с применением адыювантных анальгетиков и витаминов группы В.

Почему актуален вопрос выбора комбинированной терапии?

В отличие от ноцицептивной боли нейропатическая боль (НБ), которая обусловлена заболеванием либо дисфункцией периферической или центральной нервной системы (ЦНС), не реагирует на традиционные ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты. Поэтому в лечении НБ применяются лекарственные средства разных фармакологических групп, которые изначально не разрабатывались как анальгетики, но обладают свойствами стабилизации мембран нейронов и тормозят распространение болевых импульсов: антиконвульсанты (прегабалин, габапентин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), другие антидепрессанты (венлафаксин, дулоксетин).

Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) в качестве средств первой линии терапии большинства нейропатических болевых синдромов, в т. ч. ДН, рекомендованы амитриптилин, прегабалин и габапентин. Для перечисленных препаратов накоплена самая обширная и убедительная доказательная база в отношении способности облегчать состояние пациентов с НБ. Вторая линия лекарственных средств представлена опиоидами, альтернативными антиконвульсантами (топираматом, ламотриджином, вальпроатами), средствами местного действия (мазями, кремами и пластырями, содержащими капсаицин или лидокаин), антагонистами NMDA-рецепторов (кетамином, амантадином).

Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE, 2013) рекомендует при всех видах НБ, кроме невралгии тройничного нерва, в качестве стартовой терапии назначить один из четырех препаратов: амитриптилин, дулоксетин, габапентин или прегабалин. Если стартовое лечение неэффективно или плохо переносится пациентом, рекомендуется замена на другой препарат из трех оставшихся, при неэффективности второго препарата – переключение на третий и так до исчерпания первой линии выбора.

Таким образом, существующие рекомендации в основном регламентируют монотерапию НБ. Однако в последнее время появляется все больше публикаций, в которых зарубежные авторы указывают на то, что применение одного препарата обеспечивает удовлетворительное облегчение боли всего у 1/3 пациентов с хронической НБ (I. Gilron, T.S. Jensen, A.H. Dickenson, 2013). По этой причине большинство больных одновременно принимают 2 анальгетика

и более, но в ряде исследований было установлено, что определенные комбинации препаратов не обеспечивают дополнительного обезболивающего эффекта и при этом повышают частоту побочных реакций. Очевидно, следует продолжить поиск рациональных сочетаний препаратов.

В целях получения идеальной комбинации следует сочетать препараты, обладающие максимальной эффективностью и безопасностью, не вступающие в лекарственные взаимодействия друг с другом, имеющие разные профили побочных эффектов, обладающие различными механизмами действия и точкой приложения в патогенезе НБ. Из всех предложенных на сегодняшний день сочетаний для лечения НБ наиболее изученными являются комбинации с лигандами $\alpha_2\delta$ -субъединиц потенциалзависимых кальциевых каналов – габапентином и прегабалином.

Габапентин и прегабалин

Габапентин и прегабалин разрабатывались как противоэпилептические препараты, но вскоре были открыты их свойства модуляторов НБ. Механизм анальгетического эффекта габапентина связан с уменьшением возбудимости сенсорных нейронов задних рогов спинного мозга и подавлением центральной сенситизации. Габапентин взаимодействует с $\alpha_2\delta$ -субъединицами потенциалзависимых кальциевых каналов и тормозит вход ионов кальция в нейроны, увеличивает синтез γ -аминомасляной кислоты, стимулируя активность глутаматдекарбоксилазы, уменьшает количество глутамата – возбуждающего нейромедиатора, а также модулирует активность N-метил-D-аспартатных (NMDA) рецепторов (A.H. Dickenson et al., 2002).

Анальгетическая эффективность габапентина была подтверждена в плацебо контролируемых клинических исследованиях у пациентов с болевой ДН (M. Backonja et al., 1998) и постгерпетической невралгией (M.C. Rowbotham, 1998).

По сравнению с другими адыювантными анальгетиками, например антидепрессантами, габапентин считается хорошо переносимым препаратом с меньшим количеством побочных эффектов и минимальным спектром лекарственных взаимодействий.

Прегабалин имеет схожие с габапентином химическую структуру и фармакодинамику. Он также является лигандом $\alpha_2\delta$ -субъединиц потенциалзависимых кальциевых каналов, стабилизирует мембраны пресинаптических терминалей нейронов, уменьшает выброс болевых медиаторов, повышает порог возбудимости центральных сенсорных

нейронов (R. Kavoussi, 2008).

Прегабалин также широко изучался в лечении НБ. В рандомизированных исследованиях с участием пациентов с болевой ДН и постгерпетической невралгией частота ответа составляла 50% и более. Кроме того, препарат редко вызывает побочные эффекты и очень хорошо переносится (Stacey, Swift, 2006).

Оба препарата в настоящее время широко используются в качестве терапии НБ разного происхождения и, как отмечалось, являются препаратами первой линии согласно рекомендациям EFNS и NICE. К дополнительным преимуществам относятся анксиолитический и снотворный эффекты, которые могут быть полезными у пациентов с хронической болью. Вопрос выбора решается индивидуально, при этом может играть роль доступность необходимой дозировки препаратов по цене. С этой точки зрения доступнее генерики габапентина. В Украине качественным габапентином немецкого производства представлен компанией «Вёрваг Фарма» под названием Габагамма® в дозировках по 100, 300 и 400 мг в 1 таблетке, что обеспечивает удобство индивидуального титрования дозы.

Возможно ли усиление анальгезии без суммации побочных эффектов?

В рандомизированном исследовании I. Gilron и соавт. (2005) сравнивались максимально переносимые дозы габапентина, морфина и их комбинация у пациентов с НБ. Предполагалось, что побочные эффекты со стороны ЦНС, свойственные как габапентину, так и морфину (например, седация), будут аддитивными, т. е. могут суммироваться. Однако этого не произошло, вероятно, благодаря тому, что при появлении побочных эффектов титрование доз препаратов прекращалось. Следует отметить, что при комбинированном лечении частота нежелательных реакций со стороны ЦНС была такой же, как и при монотерапии. Однако максимально переносимые дозы были значительно ниже, что неудивительно, учитывая наложение побочных эффектов. Но даже при назначении более низких максимальных переносимых доз в случае комбинированной терапии обезболивающий эффект был значительно сильнее выражен, чем при использовании габапентина или морфина как монопрепаратов.

В схожем по дизайну исследовании оценивали эффективность и безопасность комбинации габапентина и нортриптилина (I. Gilron et al., 2009). По частоте побочных эффектов группы комбинированного лечения и монотерапии не различались, при том что максимально переносимые дозы нортриптилина и габапентина были значительно ниже



Н.А. Кравчун

при их сочетанном назначении. По сравнению с монотерапией комбинированное лечение не только оказывало более выраженный обезболивающий эффект, но и улучшало сон.

Очевидно, что более низкие максимальные переносимые дозы при комбинированной терапии объясняются наложением побочных эффектов со стороны ЦНС. Однако как объяснить тот факт, что назначение двух препаратов эффективнее уменьшает боль без параллельного повышения частоты нежелательных реакций? Согласно одной из гипотез механизмы анальгезии морфина, нортриптилина и габапентина действуют на периферическом, спинальном и супраспинальном уровнях, в то время как седативный эффект развивается преимущественно в результате воздействия на супраспинальные точки приложения. Таким образом, аддитивность анальгезии проявляется более выражено, чем аддитивность седативного эффекта.

В качестве рациональной комбинации для лечения НБ также рассматривается сочетание габапентина или прегабалина с витаминами группы В.

Нейротропные витамины

Витамины В₁ (тиамин), В₆ (пиридоксин) и В₁₂ (цианкобаламин) часто называют нейротропными или нейротрофическими в связи с их большим значением для нормального функционирования нервной системы. Они участвуют в качестве коферментов во многих биохимических циклах человеческого организма, включая реакции энергообразования, обеспечивают синтез компонентов клеточных структур и миелина нервных волокон, метаболизм нейромедиаторов, передачу нервных импульсов. В терапевтических дозах витамины группы В проявляют широкий спектр фармакодинамических свойств, которые определяют их клинические эффекты при заболеваниях периферической нервной системы: замедление прогрессирования нейропатии, повышение скорости проведения нервных импульсов по нервным волокнам, уменьшение интенсивности болевого синдрома. Терапевтический эффект при ДН, вероятно, связан с их влиянием на многие патологические пути метаболизма, обусловленные хронической гипергликемией, а также на окислительный стресс и синтез оксида азота. В экспериментальных исследованиях было показано влияние витаминов группы В на разные механизмы возникновения и хронизации НБ (I. Jurna et al., 1990; X.S. Song et al., 2009), а в клинических – продемонстрированы антигипералгетический, антиаллодинический и антиноцицептивный эффекты, а также потенцированное действие других анальгетиков (G. Bruggemann et al., 1990; T.J. Peters et al., 2006; M.A. Mibielli et al., 2009; C.K. Chiu et al., 2011; H.A. Ponce-Monter et al., 2012).

Установлено, что при длительном приеме больших доз витаминов В₁ и В₁₂ не развивается побочных эффектов со стороны нервной системы (В.И. Мамчур и соавт., 2011). В случае избыточного содержания в крови они как водорастворимые

витамины быстро выводятся печенью и почками.

В Украине высокодозовая фиксированная комбинация бенфотиамина (100 мг) и пиридоксина гидрохлорида (100 мг) представлена компанией «Вёрваг Фарма» в виде препарата Мильгамма® (таблетки). Также компания «Вёрваг Фарма» выпускает препарат - Мильгамма® инъекции (100 мг тиамин гидрохлорида, 100 мг пиридоксина, 1000 мкг цианокобаламина, 20 мг лидокаина).

В отличие от лигандов $\alpha_2\delta$ -субъединиц кальциевых каналов и антидепрессантов витамины не входят в стандарты лечения пациентов с НБ. Однако рассмотренные механизмы действия дают основание считать их назначение патогенетически оправданным. Недавно были получены доказательства эффективности и безопасности комбинации габапентина с витаминами группы В в рандомизированном сравнительном исследовании.

Материалы и методы

М. Alpiзга и соавт. (г. Мехико, Мексика) изучали эффективность и безопасность комбинированной терапии габапентином и витаминами группы В у пациентов с болевой формой периферической ДН в многоцентровом открытом рандомизированном сравнительном исследовании, результаты которого были представлены в 2012 г. на конгрессе Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) в г. Берлине (Германия). Особенностью данного исследования было то, что комбинированное лечение сравнивали с монотерапией прегабалином. Исследователи исходили из гипотезы, что нейротропные витамины тиамин и цианокобаламин в комбинации с габапентином действуют синергично, что позволяет усилить анальгетический эффект и улучшить переносимость лечения, используя низкие дозы габапентина.

Критерии включения в исследование:

- возраст 18-70 лет;
- диагностированный сахарный диабет 1 или 2 типа;
- болевая форма ДН длительностью ≥ 1 года;
- интенсивность боли ≥ 40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) опросника Мак-Гилла по результатам отборочного обследования;
- интенсивность боли ≥ 4 по 10-балльной цифровой шкале в течение 7 дней до рандомизации;
- адекватная гипогликемическая терапия в течение минимум 6 нед до рандомизации;
- уровень гликозилированного гемоглобина $\geq 10\%$.

Пациентов рандомизировали в две одинаковые группы комбинированного лечения габапентином (с титрованием дозы) и витаминами (В₁ в дозе 100 мг + В₁₂ в дозе 0,2 мг) или монотерапии прегабалином (с титрованием дозы). Длительность лечения в обеих группах составляла 12 нед.

Эффективность анальгезии оценивали по 10-балльной числовой шкале интенсивности боли (от 0 – «отсутствие боли» до 10 – «невыносимая боль»), 10-сантиметровой ВАШ и Лидской шкале оценки нейропатических симптомов и признаков (LANSS). Первичный критерий эффективности – изменение по числовой шкале интенсивности боли в конце 12-й недели терапии. Вторичных критериев было несколько:

- уменьшение интенсивности боли по ВАШ и шкале LANSS в конце 12-й недели лечения;
- процент пациентов с улучшением минимум на 30 или 50% по числовой шкале интенсивности боли.
- влияние нейропатии на качество сна (по времени засыпания);
- самооценка изменения состояния здоровья больными по шкале общего впечатления Patients' Global Impression of Change (PGIC);
- оценка эффективности терапии врачом по шкале общего клинического впечатления Clinical Global Impression of Change (CGIC).

Повторные оценки по болевым шкалам проводились при каждом визите к врачу. Для оценки безопасности и переносимости регистрировали все побочные эффекты.

Результаты

Всего 323 пациента дали информированное согласие и были последовательно включены в исследование. Группы терапии были сопоставимыми по демографическим данным и исходным характеристикам заболевания. Средний возраст больных в группе комбинированного лечения с габапентином составил 53,2 года, в группе прегабалина – 54,3 года без достоверных различий.

В статистический анализ по намерению применить исследуемую терапию (ITT) включили данные 291 пациента. 239 участников составили популяцию выполнения протокола (PP), т. е. завершили 12-недельный курс лечения без существенных нарушений протокола исследования. За все время из группы комбинированной терапии выбыло 14 участников, из группы прегабалина – 23. По причине непереносимых побочных эффектов выбыли 3 пациента из группы габапентина и 4 из группы прегабалина. Наиболее частой причиной выбывания был уход из-под наблюдения или самостоятельное прекращение приема препаратов.

Многовариантный статистический анализ в популяции PP показал, что все средние значения по числовой шкале боли, полученные за период наблюдения в обеих группах, достоверно отличались от исходных ($p < 0,001$), указывая на то, что оба режима лечения существенно облегчали НБ. В группе комбинированной терапии исходная средняя оценка интенсивности боли по числовой шкале составила $6,7 \pm 1,5$; в конце 12-й недели – $3,9 \pm 2,6$ ($p < 0,001$), в группе прегабалина – $6,8 \pm 1,4$ и $4,26 \pm 12,3$ соответственно ($p < 0,001$). Между группами достоверных различий оценок получено не было ($p = 0,562$), т. е. динамика облегчения боли была сопоставимой на фоне комбинированного лечения и монотерапии прегабалином.

Схожие результаты были получены по шкале LANSS: в группе комбинированного лечения – $16,2 \pm 3,6$ балла исходно, $8,1 \pm 7,5$ балла после курса терапии ($p < 0,001$); в группе прегабалина – $15,8 \pm 4,0$ и $6,97 \pm 6,8$ соответственно. Таким образом, средняя оценка на 12-й неделе достоверно отличалась от исходной в обеих группах ($p < 0,001$), но без достоверных различий между ними ($p = 0,73$).

Уменьшение интенсивности боли по числовой шкале минимум на 30% (минимальный ощущаемый уровень облегчения боли) отметили 76,9% пациентов в группе комбинированного лечения и 85,4% – в группе прегабалина. Уменьшение интенсивности боли на 50% отметили 66 и 72,4% больных соответственно.

Оценка влияния нейропатии на скорость

засыпания проводилась только на 12-й неделе терапии, поэтому нет возможности сопоставить этот показатель с исходными данными. Большинство пациентов в обеих группах (85 из 147 в группе комбинированной терапии и 72 из 123 участников, получавших прегабалин) засыпали в течение 15 мин. По 33 больных в каждой группе засыпали в течение 30 мин, что косвенно подтверждает достаточно низкую для комфортного засыпания интенсивность боли на момент окончания курса лечения.

Дозы препаратов титровались до максимальных или максимально переносимых. Облегчение боли при приеме габапентина начиналось с дозы 900 мг/сут, и его эффективность практически не изменялась при достижении максимальной дозы 3600 мг/сут. Противоболевой эффект прегабалина также проявлялся без статистически достоверных различий между дозами от 150 до 600 мг/сут.

62 из 145 пациентов группы габапентина оценили эффект терапии как «очень выраженное улучшение» по шкале PGIC), 73 – как «значительное улучшение» и 10 отметили «минимальное улучшение». В группе прегабалина из 122 больных, у которых проводилась оценка по PGIC), 47 констатировали «очень выраженное улучшение», 65 – «значительное улучшение» и 10 – «минимальное улучшение».

Врачи также высоко оценили эффективность лечения по шкале CGIC:

«очень выраженное улучшение» у 55 из 145 пациентов группы комбинированной терапии и у 47 из 122 представителей группы прегабалина; «значительное улучшение» – у 79 и 69 больных; «минимальное улучшение» – у 11 и 6 участников соответственно.

В группе комбинированной терапии 65 (44,52%) из 146 пациентов отметили хотя бы один нежелательный эффект терапии, в группе прегабалина – 76 (52,41%) из 145. Большинство нежелательных явлений были транзиторными и не требовали отмены препарата.

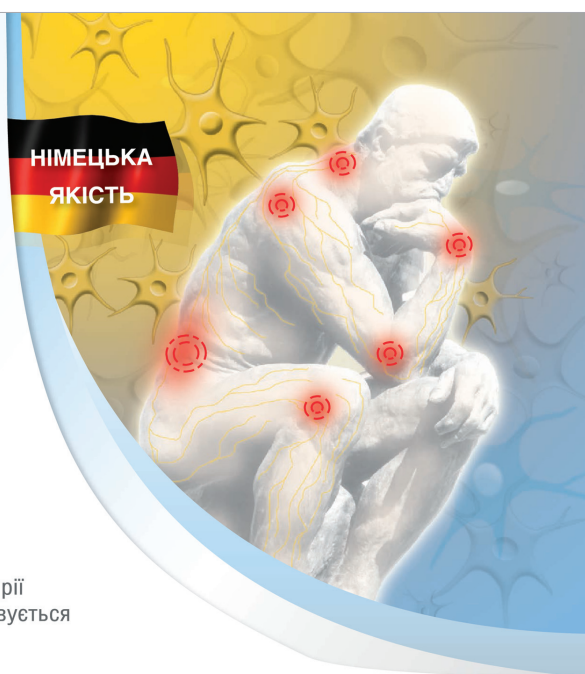
Таким образом, габапентин в сочетании с витаминами В₁ и В₁₂ так же эффективно купирует НБ у пациентов с ДН, как монотерапия прегабалином. Интенсивность боли достоверно уменьшилась по сравнению с исходной за весь период наблюдения в обеих группах, причем это подтвердили измерения, проводимые с использованием разных болевых шкал. Безопасность и переносимость двух режимов терапии также были сопоставимыми с недостоверной тенденцией к более частым нежелательным эффектам в группе прегабалина.

Рассмотренные данные дают основание считать комбинацию габапентина с витаминами группы В рациональным сочетанием патогенетической и симптоматической терапии болевой ДН. Конкретным примером такой комбинации может быть применение препаратов Габагамма® и Мильгамма®.

3

БЕНФОТІАМІН – це:

- **Унікальна жиророзчинна субстанція^{1,2}**, яка допомогла перемогти бері-бері в Японії
- **Револьюційна біодоступність^{1,2}** (у 8–10 разів вища, ніж у тіаміну, вільно долає гематоенцефалічний бар'єр)
- **Здатність накопичуватися в органах-мішенях та утворювати депо²** (нервова тканина, мозок, м'язи, печінка, нирки)
- **Виражені фармакологічні ефекти тіаміну²** (в 5–25 разів вищі, ніж у тіаміну) – знеболюючий, протизапальний, міорелаксуючий, прискорення проведення нервового імпульсу, покращення перфузії тканин.
- **Безпечність¹** – переносимість в 6 разів краща в порівнянні з водорозчинними формами тіаміну.
- **Якість та досвід³** – виробляється тільки на території Німеччини вже понад 15 років. З успіхом застосовується в 15 країнах світу.



УСВІДОМЛЕНИЙ ВИБІР ВІТАМІНОТЕРАПІЇ!

- ✓ неврити
- ✓ невралгії
- ✓ полінейропатії
- ✓ міалгії
- ✓ корінцевий синдром
- ✓ дефіцит вітамінів групи В

БЕЗБОЛІСНА ІН'ЄКЦІЯ, Всього 2 мл!



Мильгамма® ін'єкції

Склад:

діючі речовини: 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг; допоміжні речовини: лідокаїну гідрохлорид, бензиловий спирт, натрію поліфосфат, калію гексаціаноферат III, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Показання:

Неврологічні захворювання різного походження, неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), міалгії, корінцевий синдром, ретробульбарний неврит, оперізувальний лишай, параліч лицьового нерва, як зміцнювальний засіб.

Побічні ефекти:

В поодиноких випадках – пітливість, вугрові висипи, кропив'янка. Описані поодинокі випадки розвитку реакції підвищеної чутливості (шкірні висипи, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке). Розвиток системних реакцій у вигляді запаморочення, нудоти, аритмії, брадикардії, судом можливий у разі дуже швидкого парентерального введення.

Мильгамма® таблетки

Склад:

1 таблетка містить: бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг; допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармеллоза, повідон К 30, тальк, гліцериди парціальні високоолеїнового, Покриття: шепак, сахароза, кальцію карбонат (Е 170), тальк, акація, крохмаль кукурудзяний, титану діоксид (Е 171), кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон К 30, сахарол 6000, гліцерин 85 %, полісорбат 80, гліколевий віск.

Показання:

Як засіб для симптоматичної терапії захворювань нервової системи різного походження: неврити, невралгії, полінейропатії (діабетична, алкогольна), міалгії, корінцеві синдроми, ретробульбарні неврити, герпетичні ураження (оперізувальний лишай), парези лицьового нерва, при системних неврологічних захворюваннях, зумовлених доведеним дефіцитом вітамінів В1, В6 і В12.

Побічні ефекти:

У рідких випадках – шкірний висип, свербіж, диспептичні явища, шоківий стан.

1. Малый В.Д. Бенфотиамина: вчера, сегодня, завтра. Международный неврологический журнал. № 2 (6), 2006

2. Громова О.А., Гупало Е.М., А.А. Никонен. Клиническая фармакология тиамин и бенфотиамина: «старые» показания – новые механизмы молекулярного действия. Журнал «Трудный пациент». № 2-3, 2008

3. Miltgamma data file



Інформація про лікарський засіб.
Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.
Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua
www.woerwagpharma.kiev.ua