

Габапентин как адьювантный анальгетик для купирования нейропатической боли: новые клинические данные

Габапентин – структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – хорошо известен как противосудорожное средство, которое обладает свойством купировать нейропатическую боль, то есть боль, вызванную патологией нервной системы. В разное время появились публикации, в которых клиницисты делились эмпирическим опытом применения этого препарата у пациентов с постгерпетической невралгией (A.Z. Segal и соавт., 1996; H. Rosner и соавт., 1996), полиомиелитной нейропатией (J.J. Zarr, 1996), симпатической рефлекторной дистрофией (G.A. Mellick, 1997) и другими формами нейропатического болевого синдрома. В дальнейшем результаты плацебо-контролируемых клинических исследований подтвердили наличие у габапентина болеутоляющего эффекта при болевой форме диабетической нейропатии (M. Vaskonja и соавт., 1998), а эксперименты на животных позволили определить некоторые механизмы анальгетического действия препарата (M.J. Field, 1997; Y. Lu, 1999). Однако спектр его применения продолжает расширяться, и сегодня габапентин целенаправленно изучается в специально спланированных исследованиях как перспективный адьювантный анальгетик. Предлагаем вниманию читателей обзор некоторых зарубежных публикаций, посвященных данному направлению.

Габапентин при диабетической нейропатии

Свойство габапентина облегчать болевые проявления периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом (СД) известно давно, а актуальность проблемы определяется как высокой распространенностью нарушений углеводного обмена в популяции, так и высокой вероятностью развития нейропатии на фоне диабета. Боль, связанная с диабетической нейропатией, регрессировала на фоне приема габапентина как в отдельных клинических наблюдениях, так и в плацебо-контролируемых исследованиях. Классическим считается многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование M. Vaskonja и соавт. (1998), в котором участвовали 165 амбулаторных пациентов с 1-5-летним стажем болевой формы диабетической нейропатии. Больные были распределены в две группы: 84 пациента получали габапентин (доза титровалась от 900 до 3600 мг/сут или максимально переносимой), 81 – плацебо в течение 8 недель. Завершили исследование 70 больных основной группы (83%) и 65 – группы плацебо (80%). На момент окончания курса лечения у пациентов группы габапентина отмечено уменьшение выраженности нейропатической боли по сравнению с исходной в среднем с 6,4 до 3,9 балла по 10-балльной шкале Ликерта, тогда как в контрольной группе результат составил в среднем 6,5-5,1 балла ($p < 0,001$ между группами). Кроме того, у пациентов группы габапентина было отмечено статистически достоверное улучшение характеристик сна и качества жизни по сравнению с пациентами, которые получали плацебо.

Сегодня продолжают изучаться некоторые специфические аспекты применения габапентина при диабетической нейропатии. Одна из свежих публикаций (N. Ergmis et al., 2009) свидетельствует в пользу того, что габапентин не только эффективно облегчает нейропатические симптомы при СД, но и положительно влияет на вегетативную регуляцию сердечной деятельности у пациентов с признаками автономной диабетической нейропатии.

Кардиальная нейропатия, которая характеризуется снижением вариабельности сердечного ритма вследствие поражения вегетативных нервных волокон,

часто сопутствует периферической диабетической нейропатии. Исследователи попытались определить, обладает ли габапентин, назначенный пациентам для купирования болевой формы диабетической нейропатии, каким-либо влиянием на автономную регуляцию работы сердца, для чего определяли у больных интегральный показатель вегетативного контроля сердечной деятельности – вариабельность сердечного ритма (ВСР).

В исследовании приняли участие 30 больных СД 2 типа с периферической нейропатией и 28 практически здоровых добровольцев, схожих по полу и возрасту с основной группой. У каждого участника проводили исходную оценку ВСР, после чего пациентам с диабетом был назначен габапентин. По прошествии 3 мес терапии провели повторное обследование с определением параметров вегетативной иннервации сердца.

Исходные характеристики ВСР у больных с диабетической нейропатией заметно отличались от показателей контрольной группы в худшую сторону. Среднее квадратическое отклонение величин интервалов RR (СКО, мс) составило в группе пациентов с СД $106,3 \pm 29,9$ против $148,8 \pm 36,5$ в группе контроля ($p = 0,001$). При спектральном анализе сердечного ритма средняя мощность в диапазоне высокочастотного компонента (ВЧ) у больных диабетом оказалась равной $133,6 \pm 98,3$ против $231,4 \pm 197,6$ мс² ($p = 0,02$) в контрольной группе; средняя мощность в диапазоне низкочастотного компонента (НЧ) – $341,8 \pm 247,8$ против $511,5 \pm 409,4$ мс² ($p = 0,048$). Соотношение мощностей НЧ/ВЧ компонентов (индекс вагосимпатического взаимодействия) у пациентов с диабетом составило в среднем $3,3 \pm 2,4$ против $2,6 \pm 1,5$ в группе контроля ($p = 0,33$).

Через 3 мес лечения габапентином у пациентов с диабетической нейропатией отмечалось улучшение некоторых параметров ВСР. Показатель СКО вырос с $106,3 \pm 29,9$ до $119,4 \pm 25$ мсек ($p = 0,016$); средняя мощность ВЧ компонента ритма – с $133,6 \pm 98,3$ до $167,6 \pm 118,3$ мс² ($p = 0,021$). Соотношение НЧ/ВЧ статистически достоверно снизилось с $3,3 \pm 2,4$ до $2,3 \pm 1,9$ ($p = 0,039$); практически без изменений осталась средняя мощность НЧ компонента ритма – $352,3 \pm 228,9$ мс².

Такая положительная тенденция подтверждает гипотезу о способности габапентина восстанавливать баланс вегетативной регуляции работы сердца, нарушенный при повреждении автономных нервных волокон у пациентов с СД 2 типа.

Габапентин при постгерпетической невралгии

Постгерпетическая невралгия (ПГН), которая наблюдается примерно в 70% случаев заболевания опоясывающим лишаем, может значительно снижать качество жизни больных, вплоть до нарушения работоспособности и социального функционирования.

Для медикаментозного купирования болевых проявлений ПГН применяется широкий спектр препаратов: топические и системные анальгетики, антидепрессанты и антиэпилептические средства как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях, однако боль часто остается резистентной к лечению.

Американские авторы (B.R. Stacey, R.L. Glanzman, 2003) провели поиск по базе данных Medline публикаций, посвященных рандомизированным плацебо-контролируемым клиническим исследованиям по применению у больных ПГН габапентина. Таких исследований к 2003 году было проведено два. Суммарное количество пациентов, принявших в них участие, – 563. Все они страдали постгерпетической невралгией на протяжении не менее 3 мес после регресса герпетической сыпи. В исследованиях применялось сразу несколько инструментов оценки исходов лечения габапентином, включая визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) и шкалу Ликерта для оценки интенсивности боли, а также короткий опросник SF-36 (36-item Short Form Health Survey) для оценки качества жизни и функциональных возможностей пациентов.

Объединенный анализ результатов исследований показал, что габапентин в диапазоне доз 1800-3600 мг/сут по сравнению с плацебо обеспечивал статистически достоверное снижение средних оценок интенсивности боли как по ВАШ ($p < 0,001$), так и по шкале Ликерта ($p < 0,01$). Положительная динамика на фоне приема габапентина отмечалась и по опроснику SF-36, а именно по подшкалам физического функционирования, болезненных ощущений, самочувствия и психологического

дискомфорта ($p < 0,01$ по сравнению с плацебо).

Таким образом, результаты исследований подтвердили способность габапентина облегчать боль и повышать качество жизни при ПГН.

Габапентин при синдроме запястного канала

Синдром запястного канала (СЗК, карпальный туннельный синдром) – распространенный вариант нейропатии, вызванный компрессией срединного нерва, который пролегает в узком анатомическом пространстве между костями и сухожилиями кисти. В результате сжатия нерва в кисти возникает слабость, захват предметов становится болезненным, возникает покалывание или острая боль в первых трех пальцах, которая может иррадиировать в предплечье и в плечевую область. В последние годы отмечается явный рост масштабов этой проблемы, обусловленный интенсивным внедрением компьютерной техники во все сферы деятельности человека и увеличением длительности напряженной работы с компьютером. Эффективность разных стратегий лечения СЗК остается дискуссионной. Как показывают результаты небольшого исследования, выполненного A.K. Erdemoglu с соавт. (2009), габапентин может найти применение в качестве средства для облегчения симптомов этого состояния.

Целью открытого исследования было изучить эффективность и безопасность применения габапентина у пациентов с подтвержденным диагнозом СЗК, резистентного к другим видам консервативной терапии, или при противопоказаниях к хирургическому лечению. Всего в исследовании принял участие 41 пациент с идиопатическим СЗК. До начала лечения, а также через 1, 3 и 6 мес от начала терапии проводилась оценка выраженности СЗК по шкале тяжести симптомов (symptom severity scale, SSS) и шкале функционального статуса (functional status scale, FSS) Бостонского опросника СКТ (Boston Carpal Tunnel Questionnaire, BCTQ). Процент респондеров (пациентов, ответивших на лечение) также определялся по критериям шкал SSS и FSS.

Средняя суточная доза габапентина в данном исследовании составила 1800 мг. Побочные эффекты терапии за весь период наблюдения были слабо выраженными и преходящими. Отмечены статистически достоверные различия оценок по шкалам SSS и FSS по прошествии 6 мес по сравнению с исходными ($p < 0,001$). При анализе частоты ответа на терапию габапентином в соответствии с критериями BCTQ оказалось, что $\geq 40\%$ снижение оценки по шкале SSS достигнуто у 34 из 41 пациента, а по шкале FSS – у 29 больных.