А.С. Єфімов, академік НАН і АМН України, академік РАМН, д.м.н., професор, **В.Л. Орленко**, **К.Ю. Іваськіва**, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України», м. Київ

Габагама® у лікуванні хворих на цукровий діабет, ускладнений полінейропатією

Добре відомо, що цукровий діабет (ЦД) з катастрофічною швидкістю поширюється у всіх країнах світу, перетворившись на справжню епідемію XXI століття. Прогнози невтішні – епідеміологи ВООЗ вважають, що через 20 років чисельність хворих на ЦД подвоїться й перевищить 300 млн чоловік. Рання інвалідизація та смертність хворих зумовлена розвитком різних судинних і неврологічних ускладнень.
До розповсюджених довгострокових ускладнень ЦД відносять діабетичну нейропатію. Її частота прогресивно збільшується з віком, ризик розвитку прямо залежить від тривалості захворювання, його компенсації.

Полісиндромність проявів діабетичної нейропатії призводить до погіршення якості життя хворих, а порушення, що виникають у всіх органах і системах, змушують хворих звертатися до лікарів різних спеціальностей: терапевтів, кардіологів, гастроентерологів, урологів та інших.

Доступні у наш час різні чутливі методи дозволяють виявити порушення функцій нервової системи за відсутності скарг і клінічних проявів. Тривалий час процес може перебігати приховано, або симптоми можуть здаватися настільки незначними, що їх не усвідомлює ні хворий, ні лікар. Найчастіше відзначається больовий синдром, що є відображенням ушкодження дрібних волокон. Болі бувають настільки інтенсивні, що порушується нічний сон.

Нейропатичний біль має деякі особливості. Насамперед його супроводжують специфічні чутливі розлади. Характерною для нейропатичного болю є аллодинія – поява болю у відповідь на стимул, що у нормальних умовах не викликає болю. Точні причини формування нейропатичного болю при діабетичній полінейропатії до кінця не вивчені і найчастіше у пацієнтів з наявністю і відсутністю больового синдрому не виявляють морфологічних відмінностей уражених периферичних нервів.

Доведено, що найбільш ефективним у терапії больового нейропатичного синдрому є призначення трициклічних антидепресантів й антиконвульсантів. Разом з тим у нашій клінічній практиці складається парадоксальна ситуація: ці лікарські засоби призначають набагато рідше, ніж препарати патогенетичної дії, стосовно впливу яких безпосередньо на інтенсивність больового синдрому відсутня переконлива доказова база, а саме нікотинова кислота, пентоксифілін, вітамін Е та інші. Крім того, як свідчать дані досліджень частоти призначень різних препаратів діабетологами й лікарями інших спеціальностей у хворих з ДН, до цього часу зберігається практика призначення їм нестероїдних протизапальних препаратів. Варто підкреслити, що при больовій діабетичній полінейропатії вони не ефективні, їх можна використовувати на початковому етапі як терапію ex juvantibus для підтвердження або спростування діагнозу. Що ж стосується настільки часто призначуваної таким пацієнтам альфа-ліпоєвої кислоти, то, незважаючи на доведеність доцільності її застосування в ході подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, вона все-таки є патогенетичним засобом, що впливає на процеси ремієлінізації нервових волокон і відновлення нейронального проведення, прямий зв'язок яких зі зменшенням виразності больового синдрому не підтверджений.

Для лікування нейропатичного болю сьогодні вважається обґрунтованим застосування трициклічних антидепресантів, протисудомних засобів, опіатів, деяких антиаритмічних препаратів (мексилетин) і місцевих анальгетиків (капсаїцин, лідокаїн). Для профілактики прогресування діабетичної полінейропатії, безумовно, колосального значення надають досягненню компенсації ЦД.

Один із препаратів, який активно застосовують для лікування діабетичної полінейропатії – габапентин. Його почали використовувати з 1994 року як антиконвульсант у хворих з епілепсією. У ході відкритих досліджень ефективності цього препарату були отримані дані щодо його позитивного впливу на больовий синдром, у тому числі й у хворих з діабетичною больовою нейропатією. Габапентин є циклічним структурним аналогом γ-аміномасляної кислоти, нейротрансміттера, що бере участь у передачі болю та його модуляції.

Результати подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень свідчать про те, що габапентин – один із найбільш ефективних засобів у лікуванні нейропатичного болю при діабетичній полінейропатії.

Таким чином, з урахуванням безпеки й ефективності терапії габапентин є препаратом вибору для лікування пацієнтів з больовою діабетичною полінейропатією. Слід зазначити, що цей препарат можна призначати також пацієнтам з діабетичною нефропатією і порушеною функцією нирок у початковій дозі 100 мг.

Тому метою нашого дослідження було вивчення ефективності та переносимості препарату Габагама® (габапентин) компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко. КГ» (Німеччина) у хворих на ЦД, ускладнений сенсомоторною полінейропатією, що супроводжується больовим синдромом.

Матеріали та методи

Обстежено 30 хворих на ЦД 1 та 2 типу, у яких після проведення клінічного та лабораторного дослідження діагностовано діабетичну полінейропатію. Серед обстежених було 15 хворих на ЦД 1 типу (10 жінок і 5 чоловіків), середній вік яких був 37,1±2,04 року, середня тривалість захворювання – 13,6±1,34 року, та 15 хворих на ЦД 2 типу (9 жінок і 6 чоловіків) віком 55,6±3,22 року із середньою тривалістю захворювання 9,4±2,76 року. Хворим на ЦД 1 типу призначали інсулінотерапію в середній добовій дозі 49,8±3,42 ОД. 12 хворих на ЦД 2 типу отримували пероральну цукрознижувальну терапію (1 – глібенкламід 15±5 мг на добу, 6 – глімепірид 3±1 мг на добу, 5 – гліклазид 60±30 мг на добу), 3 – комбіновану терапію пероральними цукрознижувальними препаратами та інсуліном у середній добовій дозі 36,3±5,61 ОД. Хворих протягом 28 діб лікували препаратом Габагама® у дозі 100-300 мг тричі на добу. У дослідженні брали участь хворі з установленим діагнозом ЦД 1 і 2 типу жіночої та чоловічої статі віком від 18 до 65 років з наявністю вираженої периферичної симетричної сенсомоторної полінейропатії (NIS-Score >5). Із дослідження виключали пацієнтів, які приймали знеболюючі препарати інших груп. До контрольної групи увійшли 10 пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу з діабетичною полінейропатією, які протягом дослідження не отримували габапентин та інші види знеболюючих засобів.

До початку випробування і в ході дослідження пацієнтам проводили обстеження із застосуванням клінічних і лабораторних методів за такими параметрами: оцінка суб'єктивних скарг пацієнта, об'єктивне обстеження (визначення частоти сердечних скорочень, аускультація серця і легенів, огляд шкіри та слизових оболонок, пальпація і перкусія живота, огляд нижніх кінцівок, визначення пульсації на судинах); клінічне неврологічне обстеження із застосуванням кількісних тестів для оцінки ступеня вираженості неврологічних розладів (NDS), кількісна оцінка симптомів нейропатії (TSS), оцінка вираженості больового синдрому за допомогою візуальної аналогової шкали Huskisson та альгофункціональним індексом Лекена. Крім того, здійснювали контроль лабораторних показників (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, глікемічний профіль, біохімічний аналіз крові).

Для кількісної оцінки основних симптомів нейропатії (біль, печіння, парестезії, оніміння) використовували шкалу нейропатичного симптомного рахунку (TSS, M.J. Young, 1993) як за окремими симптомами, так і за сумою балів. Сумарний рахунок балів був розподілений від 0 (немає симптомів) до 14,64 (всі симптоми важкі та постійні). Клінічно значущим вважалося поліпшення значень за сумарною шкалою більш ніж на 30% від стартових (табл. 1).

Клінічне неврологічне дослідження проводили для об'єктивної оцінки вираженості сенсомоторних розладів відповідно до шкали NIS, розробленої M.J. Young (1993). При цьому проводили оцінку порогу чутливості:

- тактильної за допомогою монофіламента Tactile circumferencial discriminator, що чинить тиск на шкірні покриви з силою 10 г/см^2 у трьох стандартних точках рук і ніг;
- температурної за допомогою термічного наконечника Tip-Therm у трьох стандартних точках рук і ніг;
- вібраційної за допомогою градуйованого неврологічного камертона з частотою вібрації 128 Гц;
- сухожильні рефлекси (колінний, ахіловий).

Підрахунок суми балів робили так: 0 – норма; 1 – зниження; 2 – відсутність симптомів. Таким чином, максимальна загальна сума балів могла бути 10. При цьому сума балів від 0 до 1 свідчила про відсутність або наявність у пацієнта початкових ознак периферичної сенсомоторної полінейропатії, від 3 до 5 балів – про помірно виражену, від 6 до 8 – середньої важкості, від 9 до 10 балів – важкий ступінь нейропатії.

Таблиця 1. Оцінка інтенсивності симптомів за шкалою TSS

Частота симптомів	Інтенсивність симптомів			
	відсутня	легка	помірна	важка
Періодично	0	1,00	2,00	3,00
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постійно	0	1,66	2,66	3,66

Таблиця 2. Переносимість препарату

1 бал	Дуже хороша (не виявляються побічні ефекти)
2 бали	Хороша (спостерігаються незначні побічні ефекти, що не створюють серйозних проблем пацієнтові та не вимагають відміни препарату)
3 бали	Задовільна (виявляються побічні ефекти, що здійснюють вплив на стан пацієнта, але не потребують відміни препарату)
4 бали	Незадовільна (має місце небажаний побічний ефект, що здійснює значний негативний вплив на стан хворого і вимагає відміни препарату)
5 балів	Украй незадовільна (побічний ефект, що вимагає відміни препарату і застосування додаткових медичних заходів)

Таблиця 3. Динаміка показників діабетичної полінейропатії (TSS) у хворих на ЦД під час прийому препарату Габагама®

	Основна група	Контрольна група
До початку терапії	9,67 0,4	8,98 0,3
На 7-й день терапії	6,49 0,3*	8,32 0,3
На 14-й день терапії	3,37 0,3**	7,78 0,4
Після проведеного курсу (28-й день)	3,16 0,4**	8,86 0,3

* p<0,05; ** p<0,001 – достовірність відмінностей показників під час лікування.

Таблиця 4. Динаміка вираженості сенсомоторних розладів відповідно до шкали NIS у хворих на ЦД на тлі прийому препарату Габагама®

	Основна група	Контрольна група
До початку терапії	8,1 0,3	8,2 0,3
На 7-й день терапії	7,6 0,4	8,1 0,3
На 14-й день терапії	4,8 0,3**	8,7 0,4
Після проведеного курсу (28-й день)	4,1 0,3**	8,6 0,3

*p<0,05; **p<0,001 - достовірність відмінностей показників під час лікування.

Таблиця 5. Показники індексу Лекена на тлі прийому препарату Габагама® у хворих на ЦД

Тривалість лікування	Індекс Лекена	Контрольна група
До початку терапії	13,9±3,02	14,7±3,43
На 7-й день терапії	9,28±2,22	12,27±2,42
На 14-й день терапії	6,56±2,65*	11,98±2,75
Після проведеного курсу (28-й день)	6,35±1,44*	12,79±1,59

*Вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування.

Таблиця 6. Показники шкали Huskisson на тлі прийому препарату Габагама® у хворих на ЦД

Тривалість лікування	Шкала Huskisson	Контрольна група
До початку терапії	66,75±4,25	71,05±3,87
На 7-й день терапії	58,91±3,61	64,28±4,12
На 14-й день терапії	49,76±3,61	66,23±3,14
Після проведеного курсу (28-й день)	32,8±2,77*	65,75±2,93

*Вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування.

Переносимість досліджуваного препарату оцінювали у балах на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів, які повідомляв пацієнт, і об'єктивних даних за критеріями, вказаними в таблиці 2.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували методами варіаційної статистики. Вірогідну статистичну відмінність визначали за t-критерієм Стьюдента та за допомогою t-критерію Фішера (для відносних величин). Розходження вважали достовірними при $p<0,05$; тенденцію до зміни показників визначали при $0,05<p<0,1$, значення кореляції між рядами показників розраховували за Spearman.

Результати та обговорення

Аналіз клінічної картини діабетичної полінейропатії виявив, що серед суб'єктивних порушень найчастіше були парестезії, больовий синдром різної локалізації та ступеня вираженості з характерною локалізацією в нижніх кінцівках. 30 (100%) хворих на ЦД скаржилися на біль, 11 (27%) пацієнтів біль турбував протягом дня, у 4 (1,3%) він посилювався під час фізичних навантажень, у 19 (16%) – у спокої, особливо вночі. У 27 (90%) хворих були парестезії, у 24 (80%) – печіння у стопах, у 26 (87%) – оніміння стоп.

Під час терапії Габагамою відбулося вірогідне поліпшення клінічної симптоматики діабетичної полінейропатії вже через 7 днів лікування. Показник діабетичної полінейропатії за шкалою оцінки (TSS) зменшився на третину, через 14 днів відбулося подальше поліпшення клінічної симптоматики зі зменшенням показника діабетичної полінейропатії майже удвічі, ефект зберігався на 28-й день обстеження. У контрольній групі вірогідних змін у клінічній симптоматиці не виявили діабетичної полінейропатії (табл. 3).

Результати клінічного неврологічного дослідження, яке проводилося для об'єктивної оцінки вираженості сенсомоторних розладів відповідно до шкали NIS, розробленої M.J. Young (1993), виявило зниження тактильної чутливості у 20 хворих основної та 7 контрольної групи, температурна чутливість була порушена у 25 пацієнтів основної та 6 контрольної групи, вібраційна чутливість знижена у 29 обстежених основної та 8 контрольної групи, рефлекси знижені у 19 хворих, відсутні у 2 осіб основної та знижені у 5 контрольної групи.

Після проведеного курсу лікування в основній групі вірогідно зменшилася вираженість сенсомоторних розладів, тоді як аналогічні показники хворих контрольної групи залишилися без змін (табл. 4)

Оцінка функціональних можливостей хворого, яка визначалася за індексом Лекена у балах, показала вірогідне зниження всіх показників (наявність болю, максимальну відстань пересування, труднощі під час підйому та спуску сходами та ін.) на 4-му тижні лікування. Так, у кінці лікування показники індексу Лекена зменшилися на 44% у хворих на ЦД основної групи, а показники контрольної групи вірогідно не змінилися (табл. 5).

Одним з головних критеріїв ефективності досліджуваного препарату є динаміка інтенсивності больового синдрому, яка оцінюється за аналого-візуальною шкалою Huskisson (табл. 6). Аналіз результатів показав вірогідне зниження больового синдрому на 4-му тижні прийому препарату у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетичною полінейропатією, що свідчить про виражений анальгетичний ефект препарату Габагама®. Показники контрольної групи вірогідно не змінилися.

У цілому ефективність препарату Габагама® майже в усіх випадках була оцінена як висока, оскільки в більшості випадків поліпшення показників TSS і NIS сягало 30-80%.

Переносимість досліджуваного препарату Габагама® була оцінена як хороша. У досліджуваній групі дуже хороша переносимість (1 бал) відмічена у 6 хворих, хороша (2 бали) – у 20 і задовільна (3 бали) – у 3, що виражається у скаргах на головний біль, незначне запаморочення. У цих пацієнтів добову дозу препарату зменшили до 100 мг. В одної хворої відмічена вкрай незадовільна переносимість – 5 балів, препарат відмінили на 5-й день прийому через скарги на значні головні болі, запаморочення, дезорієнтацію у просторі. Після відміни препарату через добу скарги поступово зникли.

Лабораторні показники упродовж курсу лікування достовірно не змінювалися і в цілому не відрізнялися від нормальних.

В основній групі відмічали достовірне поліпшення показників пре- і постпрандіальної глікемії, що може бути результатом покращення перебігу діабетичної полінейропатії та мотивації пацієнтів до самоконтролю (табл. 7). Показники контрольної групи залишилися без змін.

Таблиця 7. Динаміка показників глікемії в основній і контрольній групі

Глікемія ммоль/л	До початку терапії		Після курсу терапії	
	Основна група	Контрольна група	Основна група	Контрольна група
Препрандіальна	11,1 0,6	10,1 0,5	7,3 0,3**	9,6 0,8
Постпрандіальна	14,3 1,21	13,3 0,4	8,6 0,4**	12,2 0,7

*p<0,05; **p<0,001 – достовірність відмінностей показників глікемії до і після проведеної терапії.

Висновки

1. Проведені дослідження показали, що препарат Габагама® є високоефективним засобом лікування периферичної симетричної сенсомоторної полінейропатії у хворих на ЦД. Призначення препарату призводить до зменшення клінічних проявів діабетичної полінейропатії, а усунення больового синдрому, покращення різних видів чутливості сприяють підвищенню функціональних можливостей хворих та поліпшенню контролю ЦД.

2. Препарат Габагама® можна рекомендувати для використання в комплексній терапії у хворих на ЦД, ускладнений сенсомоторною полінейропатією, що супроводжується больовим синдромом.

Список літератури знаходиться в редакції.