

Solomon Tesfaye, профессор, Университет г. Шеффилд, Великобритания

Современные возможности лечения болевой формы диабетической нейропатии

Периферическая диабетическая полинейропатия (ПДПН) – одно из основных осложнений сахарного диабета (СД) и одна из самых распространенных форм нейропатии.

По данным большинства исследований, ПДПН развивается у 30-50% больных СД. Примерно треть из них страдает от связанной с этим осложнением нейропатической боли.

Именно болевые проявления нейропатии заставляют больных обращаться за медицинской помощью и требуют повышенного внимания врачей. Пациенты жалуются на возрастающую частоту и интенсивность таких сенсорных симптомов, как покалывание (парестезии), жгучая, режущая, стреляющая боль в нижних конечностях (ее сравнивают с ощущениями при порезах или ударе электрошоком), неприятные ощущения от контакта кожи с одеждой и постельным бельем (аллодиния), боль при ходьбе (описывается как хождение босиком по острым камням или горячему песку), ощущение жара или холода в стопах, слабость и судороги (кramпи) в голених (Tesfaye S., 2003). Как правило, продуктивные симптомы нейропатии сопровождаются двусторонним снижением чувствительности. По мере прогрессирования заболевания болевые ощущения распространяются на всю нижнюю конечность, но могут возникать и в верхних конечностях.

Диабетическая нейропатическая боль обычно более выражена ночью, она часто мешает пациентам заснуть, приводя к хронической усталости, снижению повседневной активности, работоспособности и в конечном итоге – к тревожным и депрессивным расстройствам (Quattrini C., Tesfaye S., 2003).

Механизмы развития нейропатической боли при диабете

Патофизиология нейропатической боли до конца не изучена, хотя описаны многие нейроструктурные изменения, сопровождающие болевую форму нейропатии (табл. 1).

В исследованиях *in vivo* показано, что у лиц с болевой формой ПДПН по сравнению с пациентами, у которых нейропатия не сопровождается болевым синдромом, усилен эпинеуральный кровоток в икроножном нерве (Eaton S.E. et al., 2003). Возникло предположение, что гемодинамический фактор может играть важную роль в патогенезе

нейропатической боли, а средства, влияющие на гемодинамику, могут войти в основу нового подхода к лечению болевой формы диабетической нейропатии. В другом исследовании было обнаружено, что при болевой форме ПДПН нарушается эндотелийзависимая дилатация мелких сосудов кожи стоп и опосредованный нервными волокнами типа С симпатический вазоконстрикторный рефлекс (Quattrini C. et al., 2007).

Sorensen и соавт. (2006) исследовали внутриэпидермальные нервные волокна и их роль в патогенезе нейропатической боли. Было установлено, что у пациентов с ранним дебютом диабетической нейропатии болевой синдром развивался при потере значительного числа мелких нервных волокон.

В последние годы благодаря достижениям нейровизуализации удалось показать, что при СД поражаются все отделы и типы нервной системы: от периферических нервов до головного мозга. С помощью МРТ получены доказательства раннего поражения спинного мозга у пациентов с диабетической полинейропатией (Eaton S. et al., 2001; Selvarajah D. et al., 2006), что может приводить к развитию болевых синдромов, схожих с теми, которые наблюдаются при травмах или демиелинизирующих заболеваниях спинного мозга (Dejong R.N., 1977).

Исследования с применением магнитно-резонансной спектроскопии показали нейрональную дисфункцию таламуса у пациентов с безболевогой формой ПДПН (Selvarajah D. et al., 2008), однако она не выявлялась у больных с выраженным болевым компонентом нейропатии (Gandhi R.A. et al., 2008), на основании чего было высказано предположение о том, что сохранность функции таламуса является непременным условием формирования нейропатических болевых ощущений. Исследования по изучению особенностей поражения различных отделов нервной системы при диабетической нейропатии и их роли в формировании нейропатического болевого синдрома продолжаются.

Достижения в лечении болевой формы ПДПН

Диагностика и лечение нейропатической боли остаются достаточно сложной задачей для клиницистов. Тщательный сбор анамнеза, неврологическое обследование и осмотр нижних конечностей на предмет сосудистых нарушений помогают исключить недиабетические причины боли, такие как заболевания периферических артерий, пролапс межпозвоночных дисков, стеноз позвоночного канала. Качественные и количественные характеристики боли следует фиксировать, используя специальные шкалы и опросники, например, визуально-аналоговая или числовая шкалы предлагаются пациентам для самооценки интенсивности боли в динамике.

Считается строго доказанным, что постоянный контроль гликемии замедляет или предупреждает развитие диабетической полинейропатии, а значит, должен оказывать такой же превентивный эффект в отношении диабетической нейропатической боли. Такие факторы риска макрососудистых осложнений, как артериальная гипертензия, ожирение, гиперлипидемия и курение, по всей видимости, тоже являются независимыми предикторами развития ПДПН (Tesfaye S., 2005) и нуждаются в коррекции путем изменения образа жизни и лекарственной терапии.

Фармакотерапия ПДПН

В таблице 2 представлены лекарственные средства, применяемые для лечения болевой формы ПДПН, и их дозировки. Ниже подробно рассмотрены отдельные группы препаратов, обладающих клинически значимым эффектом купирования нейропатической боли.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА). Эффективность ТЦА при болевом синдроме, ассоциированном с диабетической нейропатией, показана в ряде рандомизированных контролируемых исследований (Finnepur N.B. et al., 2005; Max M.B. et al., 1992; Ray W.A. et al., 2004). В то же время их применение ограничено множеством побочных антихолинергических эффектов, таких как сухость во рту, потливость, седация и головокружение. Учитывая, что болезненные ощущения при ПДПН обычно обостряются в ночное время, идеальным вариантом начала терапии ТЦА является назначение минимальных доз (10-25 мг) amitриптилина или имипрамина на ночь. В дальнейшем дозу следует титровать по соотношению эффективность/переносимость. Результаты ретроспективного исследования, включавшего 58 956 пациенто-лет наблюдения за больными, которые получали терапию ТЦА, показали, что дозы выше 100 мг/сут ассоциируются с высоким риском внезапной коронарной смерти (Ray W.A. et al., 2004). Это сильный аргумент против назначения ТЦА больным СД с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, следует учитывать, что у больных с автономной (вегетативной) нейропатией ТЦА могут усугублять постуральную гипотензию.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Антидепрессанты класса СИОЗСН оказывают обезболивающее действие посредством повышения синаптической доступности серотонина и норадреналина в нисходящих проводящих путях, подавляющих болевые импульсы. Эффективность дулоксетина при болевой форме ПДПН была продемонстрирована в трех схожих по дизайну исследованиях (Goldstein D.J. et al., 2005; Raskin J. et al., 2005; Wernicke J.F. et al., 2006). Их мета-анализ показал, что дозы 60 и 120 мг/сут эффективно подавляют болезненные проявления начиная с первой недели лечения. Эффективность дулоксетина сохранялась в течение 12-недельного курса терапии, в рамках которого у 45-55% больных была достигнута как минимум 50% редукция болевого синдрома. Было подсчитано, что для уменьшения интенсивности боли на 50% (клинически значимое улучшение) у одного больного необходимо назначить дулоксетин в дозе 120 мг/сут 4,9 пациентам, а в дозе 60 мг/сут – 5,2 пациентам. К преимуществам дулоксетина можно отнести и то, что длительный прием препарата (в течение года) не сопровождается увеличением массы тела.

Венлафаксин в дозах 75 мг/сут и 150-225 мг/сут сравнивался с плацебо у 244 пациентов с болевой формой ПДПН в 6-недельном исследовании. Достоверное уменьшение боли было достигнуто в подгруппах высоких доз препарата, но не наблюдалось при применении низкой дозы (Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R., Lei D., 2004). Из побочных эффектов отмечались сонливость, тошнота, артериальная гипертензия, а у семи пациентов на фоне приема венлафаксина наблюдались клинически значимые изменения электрокардиограммы. Этот факт порождает серьезные сомнения в отношении использования СИОЗСН у пациентов с СД, так как у большинства из них имеет место сопутствующая сердечно-сосудистая патология.

Антиконвульсанты. Габапентин* и прегабалин связываются с α -2- δ субъединицей кальциевых каналов, предотвращая избыточное поступление кальция в клетку, в результате чего подавляется высвобождение нейротрансмиттеров перевозбужденными нейронами.

В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании у пациентов с болевой формой ПДПН изучали схему лечения габапентином в дозах 900-3600 мг/сут в течение 4 нед с переходом на максимальную дозу в течение еще 4 недель (Vackonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al., 1998). В результате у 59,5% больных, из которых 67% получили максимальную дозу габапентина, отмечалось минимум 50% уменьшение интенсивности боли по сравнению с 32,9% в группе плацебо. Прегабалин также продемонстрировал эффективность в лечении болевой формы ПДПН по отношению к плацебо в серии клинических исследований. Совокупный анализ результатов шести контролируемых исследований с длительностью терапии от 5 до 12 нед показал, что прием прегабалина в дозах 300 и 600 мг/сут позволяет

* В Украине зарегистрирован препарат Тебантин компании «Рихтер Гедеон».

Таблица 1. Механизмы возникновения нейропатической боли (по Tesfaye S., Kempler P., 2005)

Периферические механизмы	Центральные механизмы
Нарушение распределения и экспрессии натриевых каналов Нарушение синтеза нейропептидов Спраутинг симпатических нервных волокон Периферическая сенситизация Нарушение периферического кровотока Аксональная атрофия, дегенерация или регенерация Поражение мелких нервных волокон Пики гликемии	Центральная сенситизация Прорастание нервных волокон А β типа в пластинку II задних рогов спинного мозга Снижение тормозящего влияния ЦНС на нисходящие проводящие пути

Таблица 2. Средства фармакотерапии нейропатической боли при ПДПН

Трициклические антидепрессанты	СИОЗСН	Антиконвульсанты	Опиаты	Капсаицин
Амитриптилин 25-150 мг/сут Имипрамин 25-150 мг/сут	Дулоксетин 60-120 мг/сут Венлафаксин 150-225 мг/сут	Габапентин 300-3600 мг/сут Прегабалин 900-600 мг/сут Карбамазепин до 800 мг/сут	Трамадол 200-400 мг/сут Оксикодон 20-80 мг/сут Морфина сульфат 20-80 мг/сут	Аппликации 0,075% крема 3-4 раза в день на кожу пораженных конечностей



Рис. Алгоритм лечения болевой формы диабетической нейропатии

уменьшить интенсивность боли минимум на 50% у 39% и 46% пациентов соответственно (Griesing T. et al., 2005). Данные семи клинических исследований с применением прегабалина продемонстрировали, что количество пациентов, которым необходимо назначить этот антиконвульсант для редукции болевого синдрома на 50% хотя бы у одного больного, составляет 4,04 при дозе 600 мг/сут и 5,99 – 300 мг/сут (Freeman R., Durso-Descruz E., Emir B., 2008). Однако только дозировка 600 мг/сут оказалась эффективной при приеме препарата дважды в сутки.

Агонисты опиатных рецепторов. Способность эффективно купировать нейропатическую боль в рандомизированных контролируемых исследованиях показали трамадол (Nagati Y. et al., 1998) и пролонгированные формы оксикодона (Gimbel J.S., Richards P., Portepo R.K., 2003). Существуют данные о том, что присоединение агонистов опиатных рецепторов к другим анальгетическим средствам позволяет достигать лучших результатов лечения у пациентов с нейропатическим болевым синдромом. В одном перекрестном исследовании низкодозовая комбинация габапентина с морфином оказалась достоверно эффективнее, чем монотерапия одним из этих препаратов в более высоких дозах (Gilron I., Bailey J.M., Tu D. et al., 2005), хотя на фоне комбинированной терапии чаще отмечались побочные действия. В другом исследовании было показано, что оксикодон также потенцирует анальгетическое действие габапентина у пациентов с болевой формой диабетической нейропатии (Hanna M., O'Brien C., Wilson M.C., 2008).

Местное применение капсаицина. Капсаицин истощает запасы субстанции P в периферических нервных окончаниях, поэтому в первые 2-4 нед его применения может отмечаться обострение симптомов нейропатии. Тем не менее аппликации 0,075% мази на пораженные участки кожи конечностей 3-4 раза в день способны снизить интенсивность нейропатической боли, что было показано в исследовании с участием пациентов, страдающих болевой формой ПДПН (Capsaicin Study Group. Diabetes Care, 1992).

Альфа-липовая кислота. Метаанализ с включением 1258 пациентов из четырех проспективных исследований продемонстрировал, что альфа-липовая кислота в дозе 600 мг/сут внутривенно курсом 3 нед статистически достоверно уменьшает выраженность нейропатической боли, жжения, парестезий и ощущения онемения конечностей у пациентов с болевой формой диабетической нейропатии (Ziegler D. et al., 2004).

Пероральный прием альфа-липоевой кислоты в течение 5 нед также уменьшал симптомы нейропатии у больных с ПДПН (Ziegler D. et al., 2006). Оптимальное соотношение польза/риск отмечалось при назначении дозы 600 мг один раз в сутки.

Для сравнения эффективности различных адьювантных анальгетиков, изучавшихся как потенциальные средства терапии болевой формы ПДПН, применялся такой показатель, как количество пациентов, которым необходимо назначить препарат для достижения минимум 50% редукции болевого синдрома в одном случае (number of patients needed to treat, NNT). Сравнительный анализ демонстрирует, что наименьший показатель NNT (то есть самая высокая результативность лечения) характерен для ТЦА, (Jensen T.S., Vackonja M.M. et al., 2008). Однако некоторые клинические исследования по применению ТЦА для купирования нейропатической боли были перекрестными, что могло повлиять на результаты в сторону уменьшения NNT (Finnerup N.B. et al., 2005). Кроме того, как уже отмечалось, применение ТЦА ограничено их побочными эффектами, такими как сухость во рту, седация, потливость и головокружение, а также противопоказаниями, в число которых входят заболевания сердца, эпилепсия и глаукома. Наиболее изученными адьювантными анальгетиками (по числу включенных в исследования пациентов) остаются прегабалин, дулоксетин и габапентин, которые продемонстрировали сравнимую эффективность в купировании нейропатической боли.

Алгоритм лечения

На основании тщательного анализа доказательной базы по применению различных адьювантных анальгетиков при болевой форме ПДПН группа экспертов (Jensen T.S., Vackonja M.M., Hernandez Jimenez S. et al., 2008) предложила алгоритм фармакотерапии данного состояния (рис.). С учетом данных о сравнительной эффективности и безопасности изучавшихся лекарственных средств

(включая показатель NNT) препараты классов ТЦА, СИОЗСН (дулоксетин), а также α -2- δ -агонисты (габапентин и прегабалин) были рекомендованы в качестве первой линии терапии болевой формы ПДПН. Выбор стартового препарата должен проводиться с учетом противопоказаний, выявленной у пациента сопутствующей патологии, а также стоимости лечения. Так, относительными противопоказаниями к назначению ТЦА больным с СД являются сопутствующие заболевания сердца или их наличие в анамнезе, лечение гипотензивными средствами, особенно у пожилых пациентов, ортостатическая гипотензия. При наличии заболеваний печени противопоказан дулоксетин, а больным с отеками следует избегать применения габапентина и прегабалина. При неудовлетворительных результатах лечения одним из предложенных средств первой линии следует перейти к другому препарату первой линии, учитывая противопоказания.

Комбинацию двух препаратов первой линии предлагается использовать в случаях, если контроль над болевым синдромом не был достигнут ни одним из этих средств в режиме монотерапии. Только при неэффективности комбинированной анальгезии предлагается дополнить схему лечения одним из опиатов (трамадолом или оксикодоном).

Заключение

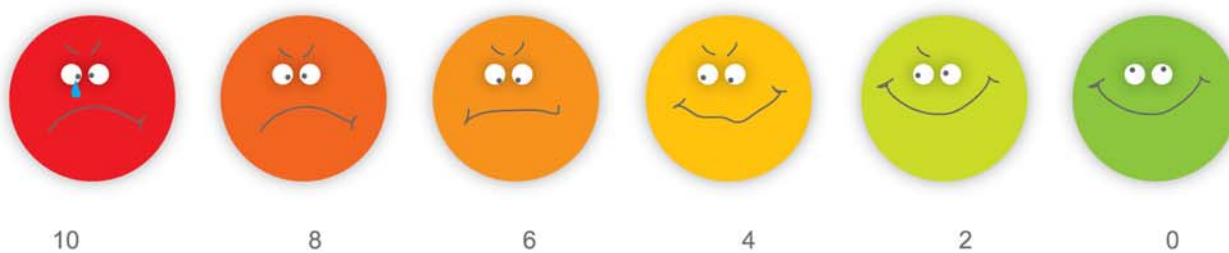
Болевая форма ПДПН остается актуальной клинической проблемой, поражая от 10% до 20% больных СД. Несмотря на значительную распространенность этого осложнения, до сих пор наблюдается его гиподиагностика и недостаточный охват пациентов лечением, хотя постановка диагноза базируется на минимальном объеме обследований: сборе анамнеза, неврологическом осмотре и осмотре нижних конечностей без обуви.

С учетом накопленных к настоящему времени доказательств эффективности и

безопасности средствами первой линии для купирования нейропатической боли, связанной с ПДПН, следует считать антидепрессанты классов ТЦА, СИОЗСН (дулоксетин), а также антиконвульсанты габапентин и прегабалин. При выборе конкретного препарата должны учитываться индивидуальные противопоказания и стоимость лечения. Комбинация средств первой линии при резистентном болевом синдроме может быть эффективной, но требует дальнейшего изучения. Также целесообразно провести исследования с прямым сравнением препаратов между собой и при длительном применении, поскольку в большинстве опубликованных исследований длительность терапии различными адьювантными анальгетиками не превышала 16 нед.

Current Opinion in Supportive and Palliative Care
2009, 3: 136-143

Статья напечатана в сокращении.
Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**



БОЛЬ ОТСТУПАЕТ



ТЕБАНТИН

габапентин



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство «Рихтер Гедеон Нрт.» в Украине
01054, г.Киев, ул.Тургеневская, 17-б.
Тел.: (044)492-99-11, (044)492-99-19.
E-mail: Ukraine@richter.kiev.ua
www.richter.com.ua