



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»

Болевая диабетическая нейропатия: международный опыт комбинированной терапии

К. м. н. Е.В. ДОСКИНА

К началу XXI века рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) превзошел самые неутешительные прогнозы. Диабетическая болевая нейропатия (ДН) является одним из наиболее распространенных осложнений СД. В лечении ДН габапентин занимает лидирующую позицию, так как является структурным аналогом нейротрансммиттера гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), играющей существенную роль в модуляции и трансмиссии боли. Габапентин взаимодействует с моноаминовыми рецепторами, уменьшает приток кальция в пресинаптический нейрон, стабилизирует мембраны и увеличивает порог деполяризации, усиливает синтез ГАМК. Анальгезирующий эффект препарата реализуется на уровне спинного мозга. Показано, что при сочетании габапентина и комплекса нейротропных витаминов – В₁, В₆ и В₁₂ – возможно достижение более быстрого эффекта при использовании меньших доз препаратов.

Сахарный диабет (СД) можно назвать «болезнью цивилизации». К началу XXI века заболеваемость СД перешагнула планку самых неутешительных прогнозов. По данным Международной диабетической федерации (IDF, International Diabetes Federation), в настоящее время СД страдают 366 млн человек. Полинейропатия на сегодняшний день рассматривается как заболевание всего организма с реализацией патологического процесса на уровне периферической нервной системы в виде множественного поражения периферических

нервов. Среди различных видов полинейропатии эндокринная нейропатия занимает лидирующую позицию – ее частота составляет 40% (рис. 1) [1]. Диабетическая нейропатия (ДН) является одним из наиболее распространенных осложнений СД. По данным эпидемиологических исследований, в зависимости от используемых методов обследования частота выявления ДН при СД варьирует от 5% до 100%. Такой разброс значений обусловлен различиями в используемых критериях диагностики ДН. Частота верификации ДН при впервые

выявленном СД 2 типа составляет 7,5%. Однако через 25 лет после установления диагноза более 50% пациентов имеют те или иные проявления ДН. Основным фактором риска развития ДН является декомпенсация СД (рис. 2) [2].

В ходе исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было продемонстрировано, что достижение компенсации СД с начала заболевания снижает риск развития ДН на 69%, а обеспечение компенсации СД на любом этапе заболевания – на 57% [3]. В настоящее время индивидуализированы целевые значения гликемии (табл. 1) [4]. При планировании целей лечения необходимо учитывать следующие показатели:

- возраст пациента;
- наличие тяжелых осложнений СД и сопутствующие патологии;
- ожидаемая продолжительность жизни;
- тяжелые гипогликемии в анамнезе и риск их развития в будущем и др.

ДН повышает смертность больных СД, в основном это происходит за счет такой формы ДН, как кардиальная автономная нейропатия, косвенно – из-за осложнений, в частности, синдрома диабетической стопы и его последствий. Нейропатия лежит в основе 50–75%



всех нетравматических ампутаций при СД [5–7]. Частота выявления ДН зависит от ряда факторов: «стажа» диабета, компенсации заболевания, пола пациента, возраста пациента, антропометрических показателей пациента, сопутствующих заболеваний и др. Так, было доказано, что длительность СД коррелирует с частотой выявления ДН (рис. 3) [8].

При прогрессировании ДН наблюдается определенная стадийность. Если первые две стадии – раздражение (парестезии) и повреждение (онемение и нарушение рефлексов) – являются обратимыми, то третья и четвертая – дегенерация (структурные изменения нервов) и некроз – необратимы. Таким образом, раннее выявление СД 2 типа, а следовательно, и его осложнений, как и своевременное назначение терапии, позволит предотвратить переход ДН в более тяжелую стадию. При этом курация пациента с СД должна быть комплексной и включать наблюдение эндокринологом, неврологом, кардиологом, офтальмологом, подиологом и другими специалистами. Так, согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [4], в диагностике и лечении ДН должны соблюдаться этапность и преемственность (табл. 2). Важно учитывать, что наиболее тяжелым и травмирующим, по мнению пациента с ДН, является ощущение боли. По данным исследования MONICA/KORA [9, 10], при СД повышена распространенность полинейропатии и нейропатической боли (рис. 4).

Согласно определению экспертов Международной ассоциации по изучению боли (IASP, International Association for Study of Pain), «боль – неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Боль – не только особый психофизиологический феномен, но и важнейший симптом многих различных по природе и тяжелых ост-

рых и хронических заболеваний и патологических процессов. Боль в процессе онтогенеза – постоянный спутник и важнейшая составляющая жизни человека.

Боль сигнализирует о возникновении повреждений целостности наружных и внутренних тканей и органов. Она информирует также о грозящей опасности дальнейших нарушений. Боль вызывает отрицательное психоэмоциональное состояние и стимулирует устранение этого негативного ощущения. Длительно существующая боль сопровождается изменением физиологических параметров (повышение уровня артериального давления, пульса, расширение зрачков, изменение концентрации ряда гормонов и т.д.).

Однако следует учитывать, что на приеме врач может столкнуться как с болевыми, так и безболевыми вариантами поражений при СД [11]. Среди болевых форм нейропатий выделяют острую и хроническую [12]. Продолжительность

острой болевой формы составляет 6 месяцев. Появляются колющие, стреляющие, ноющие боли в стопах и голени; чувство жжения, онемения, стягивания стоп. Интенсивность болевого синдрома может усиливаться в вечернее и ночное время. Для хронической нейропатии характерно наличие

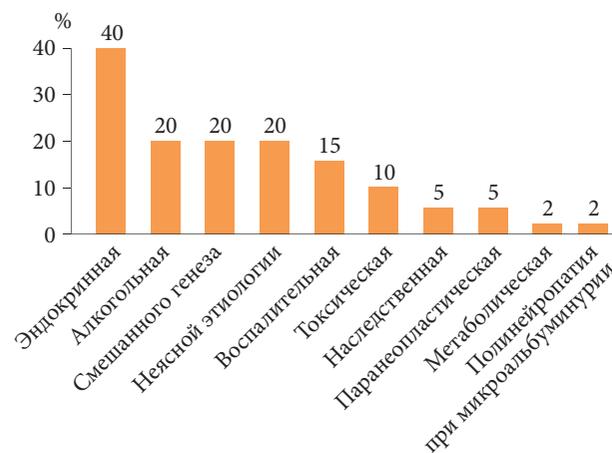
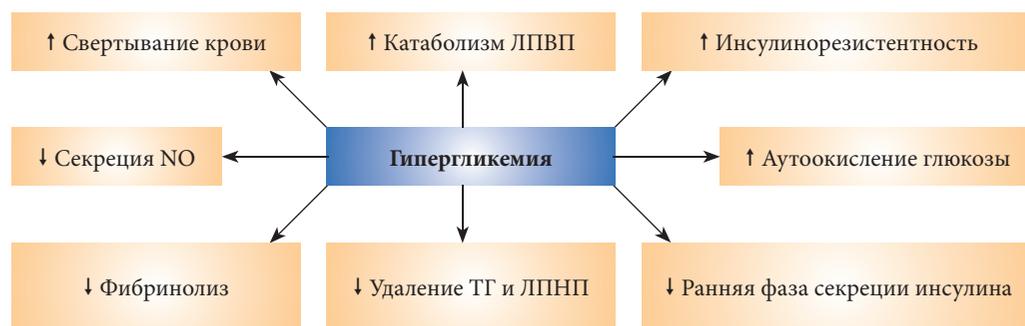


Рис. 1. Распространенность различных этиологических видов нейропатий (по данным при госпитализации)



ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, NO – оксид азота, ТГ – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Рис. 2. Негативные эффекты гипергликемии

Таблица 1. Индивидуализированный выбор целевых значений показателя HbA1c в лечении сахарного диабета

Наличие осложнений	Возраст		
	молодой	средний	пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6,5%	< 7,0%	< 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или высокий риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%



Осложнения сахарного диабета

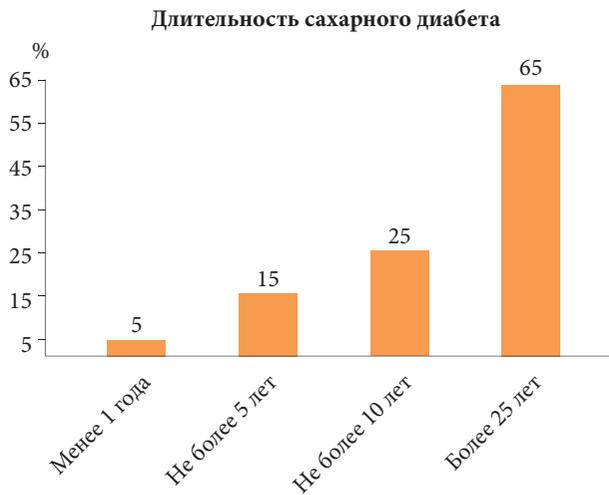


Рис. 3. Частота диабетической нейропатии в зависимости от длительности сахарного диабета

болевого симптома в течение свыше полугода. Клиническая картина болевого синдрома разнообразна по интенсивности и частоте. Характерные жалобы больного, данные анамнеза (давность симптоматики, наличие сопутствующей патологии), данные объективного осмотра помогают диагностировать ДН. Одним из основных исследований, проводимых врачом на амбулаторном приеме, является определение нарушения различных видов чувствительности. Для купирования болевого синдрома целесообразно комплексное воздействие, включающее проведение следующих мероприятий:

1. Нормализация показателей углеводного обмена.

Таблица 2. Этапность диагностики и лечения пациентов с диабетической нейропатией

Мероприятия	Компетенция специалиста
Выявление групп риска	Эндокринолог, диабетолог
Обязательные методы исследования	Эндокринолог, диабетолог, невролог
Определение клинической формы	Эндокринолог, диабетолог, невролог
Выбор специфического метода лечения	Эндокринолог, диабетолог, невролог, кардиолог, гастроэнтеролог, уролог, андролог, психиатр и др.

Таблица 3. Препараты, используемые для купирования нейропатической боли

Группа	Препараты	Суточная доза	Вероятность побочных эффектов
Антиконвульсанты	Габапентин	900–3600 мг	+
	Карбамазепин	200–800 мг	++
	Ламотриджин	200–400 мг	++
	Клоназепам	1–6 мг	++
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин	25–150 мг	+++
	Имипрамин	25–250 мг	+++
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Пароксетин	20–40 мг	++
	Циталопрам	20–40 мг	++
	Сертралин	50–200 мг	++
Ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина	Венлафаксин	37,5–150 мг	++
Опиоидные анальгетики	Трамадол	50–400 мг	++ (возможно привыкание)
Антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA)	Амантадин	200–400 мг	++
	Мемантин	20–40 мг	++

2. Применение медикаментозных методов купирования болевого синдрома, включающее использование препаратов следующих групп:

- местные анестетики;
 - опиоидные препараты;
 - центральные миорелаксанты;
 - антидепрессанты;
 - антиконвульсанты и др.
3. Использование немедикаментозных методов воздействия, к которым относятся
- ✓ методы, усиливающие активность антиноцицептивных систем:
 - акупунктура;
 - чрескожная электронейростимуляция;
 - стимуляция спинного мозга;
 - физиотерапия;
 - биологическая обратная связь;
 - психотерапия;
 - ✓ методы блокады и нейрохирургические методы лечения (разрушение зоны вхождения заднего корешка), блокирующие поступление ноцицептивной афферентации и др.
- В таблице 3 систематизированы данные по использованию основных групп препаратов для купирования и лечения нейропатической боли у пациентов с СД.
- Препараты группы антиконвульсантов применяются в лечении нейропатической боли с 1960-х гг., когда с этой целью был впервые использован карбамазепин. Позднее, в 1993 г., Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA, Food and Drug Administration) одобрило применение препарата габапентина при парциальных судорогах, в 1997 г. доказана эффективность этого препарата при лечении нейропатической боли. В период с 1998 по 2003 г. терапию габапентином получили 8,7 млн человек. Важно отметить, что не зафиксировано ни одного случая осложнений, угрожающих жизни пациента. Механизм действия препарата основан на следующих «точках воздействия» [13]:
- усиление синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (нейромедиатор, участвующий



- в процессах центрального торможения);
- модулирующее действие на NMDA-рецепторы;
- блокада альфа-2-дельта-субъединицы кальциевых каналов, препарат не связывается с другими субъединицами кальциевого канала;
- снижение высвобождения моноаминов (адреналина, ацетилхолина, серотонина и др.);
- уменьшение синтеза и транспорта глутамата (медиатор боли);
- уменьшение частоты потенциалов действия периферических нервов;
- взаимодействие с моноаминовыми рецепторами;
- уменьшение притока ионов кальция в пресинаптический нейрон;
- стабилизация мембран;
- увеличение порога деполяризации.

Биодоступность препарата габапентина Габагаммы (антиконвульсант последнего поколения) уменьшается с увеличением дозы препарата, таким образом, при суточной дозе 900 мг биодоступность составляет 60% (табл. 4).

Сотрудниками кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО на протяжении 3 месяцев проводилось обследование и лечение пациентов с СД. В исследовании наблюдалось 57 пациентов с СД 2 типа, с диагностированной ДН. Длительность СД составила от 2 до 25 лет. Средний возраст включенных в исследование пациентов составлял $59,7 \pm 11$ лет. На начальном этапе все пациенты прошли обучение в специализированной школе для больных СД, где пристальное внимание было уделено правилам подиатрического ухода. На протяжении всего периода наблюдения пациенты активно мониторировали уровень гликемии натощак и через 2 часа после основных приемов пищи. В таблице 5 обобщены данные по получаемой пациентами пероральной сахароснижающей терапии. На фоне активной сахароснижающей терапии лишь 36,8% паци-

ентов достигли целевых значений уровня HbA1c, остальные пациенты отметили лишь положительную динамику. По данным анализа предшествующего лечения, в 43,8% случаев проводилась ежегодная терапия препаратами группы альфа-липоевой кислоты, 35% пациентов систематически получали лечение витаминами группы В. При этом 8,8% пациентов отметили, что ими ни разу не проводилось лечение, направленного на устранение проявлений или профилактики ДН. Из наблюдаемых пациентов только 42,1% систематически наблюдались у невролога и подиатра, а 57,9% – только у эндокринолога.

Пациенты методом случайных чисел были разделены на 2 группы. В первой группе пациентам проводилась терапия препаратом Габагамма («Вёрваг Фарма», Германия), во второй – использовалось сочетание препаратов Габагамма и Мильгамма («Вёрваг Фарма», Германия). Инъекционный курс Мильгаммы составил 10 дней с дальнейшим переходом на прием драже Мильгамма композитум (в стандартной дозе). Препарат группы габапентина – Габагамма – применялся в течение 8 недель. Первые 4 неде-

ли проводилось титрование дозы по стандартной схеме (табл. 6) [14]. Максимальная доза была достигнута к 4-й неделе лечения и составила 1200 мг утром и 1800 мг вечером.

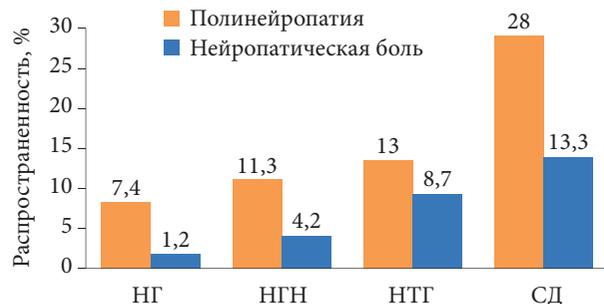


Рис. 4. Распространенность полинейропатии и нейропатической боли при нормальной гликемии (НГ), нарушении гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарном диабете (СД)

Таблица 4. Дозозависимая биодоступность препарата Габагамма

Доза препарата Габагамма, мг	Биодоступность, %
4800	27
3600	33
2400	34
1200	47
900	60

Таблица 5. Пероральная сахароснижающая терапия и коррекция доз

Название препарата	Доза		Количество пациентов, получавших терапию	Примечания
	начальная	через 8 недель		
Гликлазид	30 мг	240 мг	30%	Из них через 8 недель дозу 60 мг получали 11,8%, 120 мг – 58,8%, 240 мг – 29,4%
Эксенатид	5 мкг	20 мкг	8,7%	Из них через 8 недель дозу 10 мкг получали 60%, 20 мкг – 40%
Метформин (Метфогамма)	500 мг	1700 мг	26,3%	Из них 500 мг получали 6,6%, 850 мг – 0%, 1000 мг – 20,1%, 1700 мг – 73,3%
Метформин + гликлазид	1 таб.	5 таб.	17,5%	Из них через 8 недель 1 таб. получали 5%, 2 таб. – 10%, 3 таб. – 15%, 4 таб. – 50%, 5 таб. – 20%
Вилдаглиптин + метформин	50/500 мг	50/1000 мг – 2 раза	17,5%	Из них через 8 недель дозу 50/500 мг 2 раза получали 30%, 50/850 мг 2 раза – 10%, 50/1000 мг 1 раз – 10%, 50/1000 мг 2 раза – 50%

Таблица 6. Принципы титрования дозы препарата Габагамма

День титрования дозы	Время приема Габагаммы и доза (мг) в зависимости от ИМТ						Суточная доза, мг
	утро		день		вечер		
	ИМТ норма	ИМТ ↑/ ожирение	ИМТ норма	ИМТ ↑/ ожирение	ИМТ норма	ИМТ ↑/ ожирение	
1					300	400	300/400
2			300	400	300	400	600/800
3	300		300	400	300	400	900/800
4, 5, 6	300	400	300	400	600	400	1200/1200
7, 8, 9, 10	300	400	600	400	600	800	1500/1600
11, 12, 13, 14	600	400	600	800	600	800	1800/2000
15	Возможно увеличение суточной дозы до 3600 мг в 3 приема						

ИМТ – индекс массы тела (индекс Кетле, рассчитывается по формуле: $I = m/h^2$, где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах), ИМТ ↑ – увеличенная масса тела.

При анализе побочных явлений у 11% пациентов отмечены головокружение и сонливость, что соответствует данным международных исследований [15]. Однако при постепенном титровании дозы и применении более высокой дозы препарата в вечернее время частота нежелательных явлений уменьшалась. На рисунке 5 представлены данные о частоте побочных явлений, наблюдаемых у пациентов, участвовавших в исследовании. На наш взгляд, из противосудорожных препаратов наиболее рационально применение Габагаммы в дозе 1800 мг/сут и выше, поскольку, в отличие от карбамазепина, габапентин хорошо переносится, почти не вызывает сонливости и оказывает достаточный терапевтический эффект – уровень доказательности А для ДН с болевым синдромом. Габапентин является структурным аналогом

нейротрансмиттера ГАМК, играющей существенную роль в модуляции и трансмиссии боли. Он взаимодействует с рецепторами моноаминов, уменьшает приток кальция в пресинаптический нейрон, усиливает стабилизацию мембран и увеличивает порог деполяризации, усиливает синтез ГАМК. Анальгезирующий эффект препарата реализуется на уровне спинного мозга.

С патогенетической точки зрения у пациентов с СД оправдано применение нейротропных витаминов группы В, которые блокируют механизмы гипергликемической памяти и образование конечных продуктов гликирования. Тиаминдифосфат – производное тиамина (витамин В₁) – является коферментом ряда ферментов, участвующих в углеводном обмене. Недостаток тиамина ведет к нарушению окисления углеводов, а в тканях – к накоплению недоокисленных продуктов обмена, изменению пластического и энергетического обеспечения жизненных функций организма.

Согласно данным недавно проведенного в Латинской Америке многоцентрового рандомизированного открытого сравнительного клинического исследования [16], у пациентов с умеренно выраженной ДН

комбинация габапентина в сочетании с витаминами В₁ и В₁₂ обеспечивала значительно более выраженный анальгетический эффект, чем прием прегабалина. В этом исследовании 323 пациента наблюдались в течение 12 недель, из них 52% пациентов получали комбинацию габапентина с витаминами группы В, 48% получали прегабалин. Эффективность обезболивания оценивалась по показателям визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) и шкалы LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – Лидский опросник для оценки симптомов нейропатии). Было отмечено, что в группе габапентина ослабление боли наблюдалось при величине дозы 900 мг в сутки ($p < 0,001$), в группе прегабалина – при использовании дозы 150 мг в сутки. Частота побочных эффектов в группе комбинации «габапентин + витамины группы В» была ниже, чем в группе прегабалина, – у 65 (44,52%) из 146 пациентов и у 76 (52,41%) из 145 пациентов соответственно. Анальгетический эффект в обеих группах к концу 12-й недели терапии был одинаковым и изменился с 6,5 мм до 2,5 мм по шкале ВАШ ($p < 0,562$). Таким образом, при одинаковой выраженности анальгетического эффекта профиль безопасности комбинации габапентина с витаминами группы В превосходил профиль безопасности прегабалина [16]. Учитывая, что сочетание витаминов группы В обеспечивает торможение ноцицептивных нейронов в дорсальных ядрах спинного мозга и в ядрах таламуса за счет стимуляции норадренергических и серотонинергических антиноцицептивных систем [17], а также данные зарубежных исследований, в нашем исследовании к терапии габапентином 11 пациентам был добавлен нейротропный комплекс – комбинация витаминов В₁, В₆ и В₁₂. Уже через 9–10 дней отмечена положительная динамика – уменьшение болевого синдрома, улучшение чувствительности – болевой и тактильной. В таблице 7 суммирована динамика жалоб пациентов.

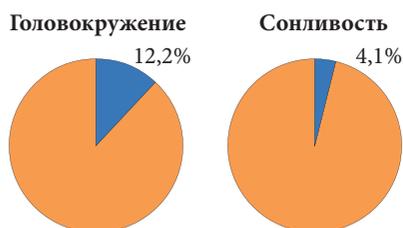


Рис. 5. Частота побочных явлений



Осложнения сахарного диабета

Таблица 7. Динамика субъективной симптоматики нейропатии на фоне монотерапии габапентином в сравнении с комбинированной терапией «габапентин + комплекс витаминов группы В»

Симптом	Габапентин + комплекс витаминов В				Габапентин			
	Интенсивность проявлений		ППЭ	МЭ	Интенсивность проявлений		ППЭ	МЭ
	до начала лечения	через 8 недель			до начала лечения	через 8 недель		
Боль	Часто	Иногда	9-й день	21–30-й день	Часто	Иногда	15–30-й день	38–50-й день
Жжение	Практически постоянно	Иногда	10-й день	6-я неделя	Практически постоянно	Иногда	15–30-й день	6-я неделя
Парестезии	Часто	Редко	20-й день	6–8-я неделя	Часто	Редко	20-й день	6–8-я неделя
Онемение	Часто	Редко	10-й день	6–8-я неделя	Часто	Редко	10-й день	6–8-я неделя

ППЭ – первый положительный эффект, МЭ – максимум эффекта.

Таблица 8. Основные свойства препаратов Габагамма и Мильгамма

Габагамма	Мильгамма
Влияет на нейрофизиологические процессы формирования нейропатической боли	Витамин В ₁₂ : <ul style="list-style-type: none"> участие в синтезе миелиновой оболочки уменьшение болевых ощущений, связанных с поражением периферической нервной системы
Оптимальная терапия у крупных пациентов с дозировкой 400 мг	Витамин В ₆ : <ul style="list-style-type: none"> обеспечивает синаптическую передачу – участвует в синтезе нейротрансмиттеров (катехоламинов, гистамина) оказывает анальгетическое действие (подавление синтеза медиаторов воспаления) препятствуя процессам гликирования на этапе «позднего гликозилирования», пиридоксамин способен эффективно ингибировать образование конечных продуктов повышенного гликозилирования (AGE, advanced glycation endproducts)
Наличие вариантов дозировок препарата Габагамма (300 и 400 мг) позволяет точно подобрать оптимальную дозировку каждому пациенту и предотвращает возникновение нежелательной сонливости	Витамин В ₁ : <ul style="list-style-type: none"> участвует в проведении нервного импульса обеспечивает аксональный транспорт, определяющий регенерацию нервной ткани регулирует «болевою» активность нерва

Средняя доза габапентина в группе пациентов, получавших комбинацию «габапентин + витамины группы В», была ниже, чем в группе монотерапии габапентином, и составила 900 мг (300–300–300 мг). Габапентин и комплекс витаминов В, воздействующие на патогенетические аспекты формирования проявлений ДН, при

совместном применении существенно ускорят анальгетическое действие друг друга за счет взаимной кумуляции эффекта: значительное ослабление боли и жжения в группе пациентов, принимавших комбинированную терапию, наблюдалось уже на 10-й день терапии. Пациенты, получавшие только габапентин,

отметили ослабление боли и жжения только на 15–30-й день терапии. В таблице 8 систематизированы основные «направления воздействия» терапии, а также некоторые другие характеристики изучаемых препаратов.

Помимо медикаментозных воздействий огромную роль в профилактике поздних осложнений СД имеют следующие немедикаментозные методы:

- ✓ систематическое и адекватное обучение больных в специализированной школе;
- ✓ активный самоконтроль уровня гликемии не только натощак, но и постпрандиально;
- ✓ уход за ногами;
- ✓ работа с семьей пациента с целью повышения приверженности лечению. Так, еще Гиппократ писал: «Врач должен не только сам делать все от него зависящее, но и уметь направить на пользу больного его самого, его домашних и все его окружение»;
- ✓ применение методов разгрузки стоп;
- ✓ использование хорошо подобранной обуви, исключающей механическое повреждение кожи стоп;
- ✓ применение ортопедических приспособлений, стелек, обуви, которые уменьшают повышенное давление на проблемные участки стоп, то есть значительно снижают угрозу развития язвенных дефектов стоп, натоптышей и, в конечном счете, ампутаций конечностей;
- ✓ активное наблюдение больных группы высокого риска развития язвенных дефектов, специализированная подиатрическая и терапевтическая помощь также значительно снижают частоту ампутаций нижних конечностей у больных СД.

Таким образом, комплексное применение медикаментозного и немедикаментозного воздействия позволит предупредить потерю трудоспособности и раннюю инвалидизацию вследствие неврологических осложнений СД, а также повысить качество жизни пациента с СД. 🌐

Литература
→ С. 63