

И.В. ГУРЬЕВА,
О.С. ДАВЫДОВ,
РМАПО,
компания «Пфайзер
Интернэшнл Эл Си Си»

Прегабалин в лечении болевой диабетической невропатии

Диабетическая невропатия является распространенным осложнением сахарного диабета и регистрируется у 30-50% больных. Ее частота связана с длительностью заболевания, степенью гликемического контроля, уровнем липидов и другими атеросклеротическими маркерами, которые расцениваются как независимые факторы риска (1, 2).

Наиболее частой формой поражения нервной системы при сахарном диабете является дистальная симметричная полиневропатия (также ее называют периферической диабетической невропатией) (3). Периферическая диабетическая невропатия может носить болевой характер (острая и хроническая болевая формы) или безболевого характера (хроническая безболевого характера), в последнем случае представляя большую угрозу развития безболевых поражений стоп: хронических язв, остеоартропатии и нетравматических ампутаций.

Боль относится к наиболее частым симптомам, которые заставляют пациентов с диабетом обращаться к врачу (4). Не только

периферическая полиневропатия, но фокальные и мультифокальные диабетические невропатии, такие как изолированный паралич краниального нерва или проксимальная моторная невропатия нижних конечностей могут сопровождаться болью. Частота болевой диабетической невропатии, по данным исследований, варьирует от 7 до 20% в зависимости от критериев оценки болевого синдрома (5). Проспективное европейское исследование (EURODIAB) продемонстрировало развитие болевых невропатических симптомов у 25% больных сахарным диабетом 1 типа в течение 7-летнего периода (6). Невропатические болевые симптомы обнаруживаются при осмотре у 16% больных и значительно влияют на качество жизни, особенно могут нарушать сон и способствовать развитию депрессии (6-8).

Клинически периферическая диабетическая полиневропатия характеризуется постепенным развитием, часто симптоматика появляется после начала лечения диабета. Полиневропатия начинается обычно с поражения дистальных отделов ног и затем рас-

пространяется проксимально. По мере прогрессирования невропатии наблюдается «выпадение» отдельных видов чувствительности и рефлексов, в первую очередь, ахилловых (9).

Типичными жалобами пациентов являются покалывание и онемение в стопах и голенях, усиливающиеся в ночное время. В то же время у больных могут возникать резкие, стреляющие, ланцинирующие, пульсирующие и жгучие боли. У части пациентов отмечаются аллодиния и гипалгезия. Гипералгезия характеризуется усилением болевой чувствительности, в результате чего относительно интенсивная боль может провоцироваться сравнительно слабым болевым раздражением. Для аллодинии характерно возникновение болевого ощущения при неболевом раздражении – прикосновении, легком давлении, штриховом раздражении или разминании (механическая аллодиния), воздействии слабого термического раздражителя, который в норме не вызывает ощущения боли (холодовая или тепловая аллодиния), движении. В целом нейропатическая боль при ДПН характеризуется сочетанием позитивных и негативных сенсорных феноменов, представленность которых может варьировать с течением времени (10, 11).

Непосредственной причиной боли при ДПН и таких сопровождающих ее явлений, как гипералгезия, аллодиния или дизестезия, чаще всего является повреждение Аδ- и С-волокон (11). Определен-

Хроническая нейропатическая боль является распространенным осложнением сахарного диабета, сопровождается депрессией, нарушениями сна и снижением качества жизни и часто ассоциируется с инвалидностью. Тем не менее, до трети больных не получают никакого лечения, 50% больных получают неадекватную терапию и только 2% лечатся у специалистов по боли.

ную роль в этом процессе играют сенситизация ноцицепторов и связанных с ними С-волокон, эктопическая спонтанная активность частично поврежденных участков нервных волокон и регенерирующих аксональных отростков, эфапическая (без участия медиатора) передача импульсов от одних аксонов к другим (например, между соматосенсорными и болевыми волокнами). Важное значение также принадлежит вторичной функциональной реорганизации центральных нейронов под действием усиленной периферической афферентации, в частности, центральная сенситизация на уровне задних рогов спинного мозга. Последними исследованиями показано, что диабет поражает все уровни нервной системы – от периферического нерва до головного мозга. При помощи магнитно-резонансной спектроскопии было выявлено наличие таламической дисфункции при диабетической сенсомоторной полиневропатии (12).

Таким образом, хроническая нейропатическая боль является распространенным осложнением сахарного диабета, сопровождается депрессией, нарушениями сна и снижением качества жизни и часто ассоциируется с инвалидностью. Тем не менее, до трети больных не получают никакого лечения, 50% больных получают неадекватную терапию и только 2% лечатся у специалистов по боли (13).

Терапия боли, обусловленной диабетическим поражением периферической нервной системы, является трудной задачей. Про-

грессирование ДПН во многом зависит от тяжести диабета. Поэтому очень важно строго контролировать уровень гликемии и проводить комплексное лечение ДПН (α -липоевая кислота, бенфотиамин, сосудистая терапия и др.). В лечении боли применяют различные нелекарственные методы лечения (хирургическая декомпрессия малоберцового нерва, лазерная терапия, акупунктура, магнитотерапия, биологическая обратная связь, чрескожная электронейростимуляция, массаж и др.), эффективность которых остается недоказанной (14). В настоящее время в лечении нейропатической боли наиболее эффективной является лекарственная терапия (15, 16). Следует сразу подчеркнуть, что простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болей при ДПН не рекомендуются из-за их неэффективности и высокой частоты нежелательных явлений при длительном применении (осложнения со стороны ЖКТ, печени и крови).

Основными группами препаратов для лечения нейропатической боли при ДПН являются: антидепрессанты, **антиконвульсанты, опиоидные анальгетики и местные анестетики** (15-17).

До последнего времени пациентам с нейропатическими болями при диабетической невропатии назначали трициклические антидепрессанты. Однако прием этих препаратов сопровождается большим числом холинергических побочных эффектов: сухостью во рту, повышением внутриглазного давления, задержкой мочи, запо-

рами, аритмиями и др., что резко ограничивает возможности их использования (18). В связи с этим появление среди анальгетиков нового препарата – антиконвульсанта второго поколения – Лирики (прегабалина) стало новым современным этапом в лечении нейропатической боли, вызванной как диабетической полиневропатией, так и другими заболеваниями.

Лирика уменьшает выделение нейротрансмиттеров, замедляет, таким образом, передачу нервного импульса на следующий нейрон, что в результате приводит к редукции болевого синдрома. Важно отметить, что Лирика (прегабалин) оказывает эффект только в условиях и в результате гипервозбуждения нейронов при патологических состояниях, что проявляется в модуляции, приводящей к переходу в нормальное состояние.

Лирика (прегабалин) относится к классу средств, имеющих высокую аффинность к α -2-дельта протеину в центральной нервной системе. Лирика (прегабалин) представляет собой дериват ГАМК и является, по сути, ее аналогом. В исследованиях, на фоне приема препарата, было продемонстрировано уменьшение высвобождения ряда нейротрансмиттеров (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в гипервозбужденных нейронах. Считается, что это вызвано модуляцией функции α -2-дельта субъединицы потенциал-зависимых кальциевых

Таблица 1. Фармакокинетика прегабалина и клиническая значимость

Фармакокинетическая характеристика прегабалина	Клиническая значимость
Быстрое всасывание, Стах достигается через 1 час	Быстро всасывается в кровь
Биодоступность не менее 90%; не зависит от приема пищи	Можно назначать независимо от приема пищи
Линейная фармакокинетика в рекомендуемом диапазоне доз Низкая вариабельность индивидуальных особенностей фармакокинетики (менее 20%)	Предсказуемые концентрации прегабалина Отсутствие необходимости в мониторинге концентрации в плазме крови Эффект пропорционален дозе
Период полувыведения 6,3 ч	Можно назначать 2 раза в день
Состояние стабильной концентрации достигается через 24-48 ч	Быстрая коррекция дозы, минимальный период титрования
Не связывается с белками Не метаболизируется в печени	Отсутствие лекарственных взаимодействий; отсутствие влияния на цитохром P-450, отсутствие гепатотоксического действия
Выводится в неизменном виде с мочой	Необходима коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек

каналов. Лирика уменьшает выделение нейротрансмиттеров, замедляет, таким образом, передачу нервного импульса на следующий нейрон, что в результате приводит к редукции болевого синдрома. Важно отметить, что Лирика (прегабалин) оказывает эффект только в условиях и в результате гипервозбуждения нейронов при патологических состояниях, что проявляется в модуляции, приводящей к переходу в нормальное состояние (19).

В отличие от своего предшественника – препарата Габапентин, Лирика обладает улучшенным фармакокинетическим профилем (19). Основные фармакокинетические параметры Лирики (прегабалина) и их клиническое значение представлены в таблице 1.

В клинических исследованиях Лирика (прегабалин) показала высокую эффективность при самых различных состояниях, сопровождающихся нейропатической болью. Эти исследования установили новый стандарт клинических исследований при нейропатической боли. Прежде всего, интенсивность боли в динамике на фоне терапии оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) у большого количества пациентов, всего в исследованиях принимали участие более 10000 больных. Помимо оценки противоболевого действия, изучалась эффективность препарата в отношении коморбидных расстройств – сна, настроения и депрессии. Кроме того, оценивали влияние терапии на качество жизни больных. Основные исследования эффективности Лирики (прегабалина) были прове-

дены при постгерпетической невралгии и болевой диабетической невропатии, поскольку эти заболевания приняты FDA (Food and Drug Administration, USA) за стандартные модели нейропатической боли. Препарат исследован также и при центральной нейропатической боли у пациентов, перенесших травму спинного мозга или инсульт, в ходе 2-х 12-недельных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (20-22).

При диабетической полиневропатии эффективность прегабалина в лечении нейропатической боли была продемонстрирована в ходе 6 масштабных клинических исследований (9000 больных). Все исследования были рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми, длительностью до 13 недель. Дозировка прегабалина была гибкой или фиксированной от 75 до 600 мг/день. Во всех без исключения исследованиях, во всех дозах прегабалин показал свою высокую эффективность по сравнению с плацебо, значительно, до 60 и более процентов, уменьшая не только интенсивность боли, но и параллельно восстанавливая нарушенный сон и качество жизни. Согласно результатам проведенного несколько позже мета-анализа, эффект препарата отмечался уже к концу 2-го или началу 3-го дня терапии, продолжаясь до конца исследований, а количество респондеров с 50% и более снижением интенсивности боли составило порядка 65% пациентов. Часть из описанных выше исследований имела продолжение в открытой фазе, средняя длительность прие-

ма Лирики составила 15 месяцев, а максимальная – 3,5 года. Эти данные позволяют говорить о Лирике как об эффективном и безопасном средстве для длительной терапии нейропатической боли при диабетической полиневропатии (23-25).

Имеется опыт применения препарата у пациентов с тяжелой, не купирующейся другими средствами болью. В еще одном открытом постмаркетинговом исследовании у пациентов с болью, рефрактерной к терапии габапентином, трициклическими антидепрессантами или другими препаратами, применение Лирики достоверно уменьшало интенсивность боли по ВАШ и выраженность тревоги и нарушений сна (26).

Описан обширный опыт постмаркетингового применения Лирики. В Германии было проведено открытое исследование с участием 10300 пациентов, в том числе был включен 5091 пациент с диабетической полиневропатией. Кроме ДПН, в исследовании принимали участие пациенты с различными другими нозологиями: боль в спине с нейропатическим компонентом, постгерпетическая и тригеминальная невралгия, алкогольная полиневропатия, другими различными полиневропатиями и невропатической болью вследствие опухоли. Достоверное снижение интенсивности боли отмечалось уже на 1-ой неделе терапии. К 6-ой неделе лечения Лирикой, интенсивность боли снизилась в среднем на 62%, при этом у пациентов улучшались сон и настроение (27).

Лирика (прегабалин) хорошо переносится. Наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение и сонливость. Как показывают данные клинических исследований, головокружение и сонливость на фоне приема прегабалина имеют транзиторный характер, возникая через 1-2 дня приема и прекращаясь на 2-4 неделе терапии.

К другим, более редким, побочным эффектам относятся раздражительность, диплопия, сухость во рту, утомляемость, отеки, транзи-

Лирика (прегабалин) относится к классу средств, имеющих высокую аффинность к α -2-дельта протеину в центральной нервной системе. Лирика (прегабалин) представляет собой дериват ГАМК и является, по сути, ее аналогом. В исследованиях, на фоне приема препарата, было продемонстрировано уменьшение высвобождения ряда нейротрансмиттеров (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в гипервозбужденных нейронах.



Нейропатическая БОЛЬ?

«Лирика» — препарат выбора

- Видимый эффект через 3 дня
- Значительное снижение боли
- Удобное дозирование

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата «Лирика» (прегабалин)

«Лирика» (прегабалин) является аналогом гамма-аминомасляной кислоты. Установлено, что «Лирика» (прегабалин) связывается с дополнительной субъединицей ($\alpha 2$ -дельта-протеин) вольтаж-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, приводя к снижению повышенного возбуждения нейронов, что объясняет его анальгетическое и противосудорожное действие.

Показания к применению: Нейропатическая боль. Лечение нейропатической боли у взрослых. Эпилепсия. В качестве вспомогательного средства у взрослых с парциальными судорогами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата. Детский и подростковый возраст до 17 лет включительно (нет данных по применению). **С осторожностью:** Почечная недостаточность, возможное наличие редких наследственных заболеваний (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения и дозы:** Внутрь независимо от приема пищи. Препарат применяют в дозе от 150 до 600 мг/сут. в два или три приема. Нейропатическая боль. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. В зависимости от достигнутого эффекта и переносимости через 3–7 дней дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а при необходимости еще через 7 дней – до максимальной дозы 600 мг/сут. Эпилепсия. Лечение прегабалином начинают с дозы 150 мг/сут. С учетом достигнутого эффекта и переносимости через 1 неделю дозу можно увеличить до 300 мг/сут., а еще через неделю – до максимальной дозы 600 мг/сут. **Побочные эффекты:** По имеющемуся опыту клинического применения прегабалина у более чем 9000 пациентов, наиболее распространенными нежелательными явлениями были головокружение и сонливость. Наблюдаемые явления были обычно легкими или умеренными. Частота отмены прегабалина и плацебо из-за нежелательных реакций составила 13 и 7% соответственно. Основными нежелательными эффектами, требовавшими прекращения лечения, были головокружение и сонливость, в зависимости их от субъективной переносимости. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Прегабалин выводится с мочой в основном в неизменном виде, подвергается минимальному метаболизму у человека (в виде метаболитов с мочой выводится менее 2% дозы), не ингибирует метаболизм других лекарственных веществ *in vitro* и не связывается с белками плазмы, поэтому он вряд ли способен вступать в фармакокинетическое взаимодействие. **Эффекты на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой:** Препарат «Лирика» может вызвать головокружение и сонливость и, соответственно, повлиять на способность управлять автомобилем и пользоваться сложной техникой. Больные не должны управлять автомобилем, пользоваться сложной техникой или выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, пока не станет ясно, влияет ли этот препарат на выполнение ими таких задач.

торное повышение веса. Прегабалин не метаболизируется в печени и не связывается с белками плазмы, поэтому риск взаимодействия с другими лекарствами, в том числе противодиабетическими, минимален (28).

Препарат практически не имеет противопоказаний, кроме повышенной чувствительности к его компонентам, а также детского и подросткового возраста, где попросту нет данных о применении. Диапазон суточных терапевтических доз прегабалина – от 150 мг до 600 мг в сутки, разделенных на 2 приема. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. В России существуют следующие дозировки: капсулы 75 мг, 150 мг и 300 мг. При лечении нейропатической боли рекомендуемая стартовая доза составляет 150 мг/сут. в 2 приема. В зависимости от эффекта и переносимости дозу можно увеличить до 300 мг/сут. через 3-7 дней. При необходимости, можно увеличить

дозу до максимальной (600 мг/сут.) еще через 7 дней. У пациентов с нарушением функции почек лечение рекомендуется начинать и проводить в меньших дозах. Согласно опыту, полученному в клинических исследованиях, в случае прекращения приема препарата, дозу рекомендуется снижать постепенно, в течение недели.

В конце 2006 года были опубликованы рекомендации Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) по терапии части состояний, сопровождающихся нейропатической болью (29). Эксперты этой федерации провели поиск всех клинических исследований по нейропатической боли, зарегистрированных в Кокрановской библиотеке (база данных доказательных клинических исследований), начиная с 1966 года. В результате были отобраны исследования с высоким уровнем доказательности, и на их основании построены европейские ре-

комендации по фармакотерапии нейропатической боли. При болевых полиневропатиях в качестве препаратов первого ряда терапии европейскими экспертами были рекомендованы: Лирика (прегабалин), Габапентин, трициклические антидепрессанты, в качестве второй линии – Ламотриджин, опиоиды, СИОЗСН, Трамадол.

Таким образом, нейропатическая боль при сахарном диабете имеет разнообразную клиническую картину, обусловленную нарушениями как в периферической, так и центральной нервной системе и трудно поддается лечению. Применение новых эффективных препаратов, таких как прегабалин, позволяет достичь быстрого и значимого клинического эффекта – более 60% снижения выраженности боли, при снижении числа побочных явлений – и является важным достижением на пути прогресса в лечении болевой диабетической невропатии. 

Список литературы:

1. Tesfaye S, Kempler P. Diabetologia 2005; 48:805-807.
2. J.Show. P.Z.Zimmet, F.A.Gries and D.Ziegler. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (eds) Textbook of diabetic neuropathy. 2003; Thieme, Stuttgart, pp.64-82.
3. Sindrup S.H., Jensen T.S. Efficacy of pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999; 83:389-400.
4. International Guidelines on the Outpatient management of Diabetic Peripheral Neuropathy, 1995, 17P.
5. Quattrini C, Tesfaye S (2003) Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. Diabetes Metab Res Rev 19: S2-S8.
6. Daoshi C, MacFarlain I.A., Woodward A., Nurmikko T.J., Bundred P.E., Benbow S.J. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med 21: 976-982, 2004.
7. Galer B.S, Gianas A., Jensen M.D.: Painful diabetic neuropathy: Epidemiology, pain description and quality of life. Diabetes Res Clin Pract 47: 1234-128, 2000.
8. Tesfaye S., Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Fuller JH. Cardiovascular risk factors predict the development of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes 2000, 49 (Suppl 1): A34.
9. Dyck P.J., Dyck P.J.B. Diabetic polyneuropathy. In Diabetic Neuropathy. Eds P.J. Dyck, P.K. Thomas. 2-nd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. P. 255-278.
10. Строков И. А., Баринев А. Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврол. журн – 2001. – № 6. – С. 47-55.
11. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. Clin J Pain 2002; 18: 343-9.
12. Kapur D., Neuropathic pain and diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2003; 19: 59-15.
13. Breivik H, Collett B., Ventafridda V., Cohen R. and Callacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006 May; 10(4): 287-333.
14. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. Москва: Боргес, 2007. 190 с.
15. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 2003; 60: 1524-34.
16. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. Eur J Pain 2002; 6(Suppl A): 61-8.
17. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain. 2005 Dec; 11 (3): 289-305.
18. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain. 1996; 68 : 21-22.
19. Taylor C.P. The Biology and Pharmacology of Calcium Channel α_2 -delta Proteins. Pfizer Satellite Symposium to the 2003 Society for Neuroscience Meeting Sheraton New Orleans Hotel New Orleans, LA November 10, 2003. CNS Drug Reviews Vol. 10, No. 2, pp. 183-188.
20. Freynhagen R., Strogek K., Griesing T., Whalen E., Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicenter placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimen. Pain. 2005 Jun; 115 30: 254-63.
21. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. Neurology. 2006 Nov 28; 67 (10): 1792-800.
22. Vranken JH et al. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. Pain, 2007 Epub ahead.
23. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L. et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy randomized control trial. Neurology 2004; 63 (11): 2104-2110.
24. Ritcher R.W., Portenoy R., Sharma U. et al. Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. Pain. 2005 Apr; 6(4): 235-60.
25. Rosenstock J., Truchman M., LaMoreaux, Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. A double-blind placebo-controlled trial. Pain 2004; 110: 628-638.
26. D'Urso De Cruz E et al, long term treatment of DPN and PHN with pregabalin in treatment-resistant patients. poster presented at ADA, 2005
27. Brasser M., Mallison R., Tilke C. Efficacy and Tolerability of Pregabalin in Patients with Peripheral Neuropathic Pain in Real-Life Settings. Poster, presented at EFNS, 2006.
28. Brockbrader N et al. Drug interaction studies of pregabalin, poster presented at AES, 2001
29. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T., Sampaio C., Sindrup S., Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006, 13: 1153-1169.