

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРБАМАЗЕПИНА В СОЧЕТАНИИ С ВИТАМИНАМИ ГРУППЫ «В» ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИЕЙ

*А.Р. Ескин, И.А. Григорова, Л.В. Тихонова, В.А. Ярош
Харьковский национальный медицинский университет*

Резюме. В статье представлены результаты оценки эффективности применения у 120 больных сахарным диабетом I и II типа с сенсорной формой диабетической дистальной невропатии препаратов нейровитан и карбамазепин 200 ФС ретард. Эти препараты оказывают благоприятное влияние на состояние периферической нервной системы у больных сахарным диабетом. Их позитивное действие проявляется в регрессе сенсорных, вегетативных и, в меньшей степени, двигательных нарушений, наблюдаемых при диабетической полиневропатии. С учетом полученных данных терапию данными препаратами можно рассматривать как патогенетически обоснованную, а сами препараты – эффективным и безопасным средством в комплексном лечении больных диабетической полиневропатией.

Ключевые слова: сахарный диабет I и II типа, диабетическая дистальная невропатия, нейровитан, карбамазепин 200 ФС ретард.

Поражения нервной системы при сахарном диабете, по разным данным, имеются у 30-100% больных сахарным диабетом [1, 2]. Поэтому более правильно трактовать эти изменения не как осложнения, а как неврологические проявления заболевания [3]. Чаще всего в своей практике врачи сталкиваются с диабетической полиневропатией. Данные расстройства возникают как при инсулинзависимом, так и при инсулиннезависимом сахарном диабете. При этом соответствующие неврологические проявления прогрессируют, несмотря на полноценность гипогликемизирующей терапии [5, 6]. Некомпенсированный сахарный диабет, естественно, усугубляет течение диабетической невропатии. Наиболее целесообразным лечением диабетической невропатии является патогенетическое, т.е. воздействие на нарушенные при сахарном диабете обменные процессы и механизмы развития невропатии. К таким механизмам относятся: микроангиопатия; тканевая гипоксия; повышение синтеза сорбитола из глюкозы (в условиях дефицита инсулина при сахарном диабете); усиление деятельности сорбитолового пути, сопряженное с падением в периферическом нерве количества миоинозитола; включение глюкозы в белки клеточных мембран и обусловленное этим нарушение функциональной активности клеток с образованием аутоантител; окислительный стресс; дефицит эндотелиального релаксирующего фактора с развитием артериальной спазма; повреждение ключевых ферментов метаболизма липидов [7, 8, 10]. В клинике диабетической невропатии доминирует болевой синдром, связанный прежде всего с нарушением чувствительности периферических нервов. При этом

больные предъявляют жалобы на ощущение тяжести и слабость, как правило, в симметричных участках нижних конечностей и различной степени выраженности боли, чувство «жжения», стреляющие или диффузные боли, а также на наличие судорог в мышцах (чаще в икроножных), изменение чувствительности в виде парестезии, дизестезии [1, 12]. Наблюдается снижение всех видов чувствительности: температурной, болевой, вибрационной [2, 6, 7]. При обследовании выявляется нарушение тактильной или температурной чувствительности - гипестезия, гипер- или гипалгия, снижение вибрационной чувствительности (в виде «рваных перчаток и носков»). Чаще эти изменения выявляются на стопах. Характерны при этом парестезии, а боли беспокоят в большей степени в нижних конечностях по ночам [1, 2]. В клинической практике диагностика невропатического характера боли часто бывает затруднена. Ощущение боли всегда субъективно, его нельзя точно измерить и не существует абсолютных критериев, позволяющих выделить невропатическую боль. Судить о патофизиологических механизмах, лежащих в основе болевого синдрома, можно только ориентировочно, основываясь на характеристиках болевых ощущений, данных неврологического осмотра и результатах нейрофизиологического исследования. Причем выявление клинических признаков и изменений электрофизиологических показателей, показывающих патологическое изменение состояния ноцицептивной системы, достоверно не доказывает наличие невропатической боли. Невропатическая боль может возникать сразу после повреждения ноцицептивной системы (например, при острой невропатии тонких волокон при сахарном диабете), а может развиваться через годы и даже десятилетия после повреждения (например, при ДПН). Диагностировать невропатический характер боли можно в случае подтверждения нарушения функции ноцицептивной системы при наличии:

- 1) спонтанных сенсорных симптомов;
- 2) результатов клинического осмотра с выявлением симптомов поражения нервной системы: позитивная невропатическая симптоматика (стимулозависимая боль) и негативная невропатическая симптоматика (неврологический дефицит);
- 3) данных нейрофизиологических исследований (ЭМГ, количественное сенсорное тестирование, вызванные соматосенсорные потенциалы). При этом выбор методов исследования определяется результатами неврологического осмотра.

Неврологическая симптоматика позволяет определить наличие, степень и локализацию поражения нервной системы. Для диагностики феномена невропатической боли врача в первую очередь интересует состояние сенсорной системы. Понятно, что в зависимости от периферической или центральной локализации патологического процесса большое значение для диагностики имеет исследование общего неврологического статуса, включая двигательную и вегетативную системы. В этом случае к негативной симптоматике будут относиться, например, снижение рефлексов, силы

мышц, наличие атрофии мышц, сухость и изменение окраски кожи. При выявлении поражения сенсорной системы для диагностики невропатической боли ориентируются на состояние чувствительности, связанной с активацией тонких слабомиелинизированных А– (холодовые стимулы и тупой укол) и тонких немиелинизированных С–волокон (болевого и тепловые стимулы). При этом следует помнить, что невропатическая боль обычно возникает в зоне снижения или отсутствия чувствительности, то есть зона болей и нарушений чувствительности в этих случаях совпадает. Симптомы нарушения чувствительности сочетаются с умеренной слабостью в мышцах дистальных отделов конечностей и признаками вегетативной дисфункции. В тяжелых случаях парестезии приобретают характер жжения, нелокализуемых резких болей, усиливающихся по ночам. Болевые ощущения иногда достаточно интенсивны, распространяются на голень и бедро, носят гиперпатический оттенок, когда малейшее раздражение (прикосновение к коже) вызывает их обострение. Они могут невзирая на лечение сохраняться месяцы и даже годы. Происхождение таких болей определяется поражением симпатической нервной системы.

Лечение диабетической полиневропатии включает следующее: длительное, постоянное поддержание близкого к нормальному уровня глюкозы в крови; метаболическую терапию с включением препаратов тиоктовой кислоты, витаминов антиоксидантного и нейротропного (А, С, Е, В1, В6, В12) действия; вазоактивную терапию с целью нормализации интраневрального кровотока и устранения явлений гипоксии; использование ингибиторов альдозоредуктазы (для снижения активности полиолового пути обмена глюкозы); применение гамма-линолевой кислоты, устраняющей нарушения метаболизма эссенциальных жирных кислот; назначение аминогуанидина, подавляющего образование конечных продуктов гликирования в нервах и сосудистой стенке. Для купирования болевого синдрома используют нестероидные противовоспалительные средства. При наличии выраженных симпаталгий положительное действие оказывают противосудорожные средства. У больных с упорными болями с учетом выраженности психоэмоциональных и депрессивных нарушений в комплекс терапии целесообразно включать транквилизаторы с анксиолитическим эффектом, нейролептики, антидепрессанты. Однако применение многих из перечисленных средств ограничено возможностью развития серьезных побочных эффектов или недостатком данных, подтверждающих их клиническую эффективность. Кроме того, указанные препараты недостаточно эффективны в отношении клинической симптоматики, в частности незначительно снижают выраженность невропатических болей.

Цель настоящей работы состояла в оценке эффективности применения при диабетической полиневропатии препаратов нейровитан и карбамазепин 200 ФС ретард.

Нейровитан включает в себя сбалансированный комплекс витаминов группы «В» и, таким образом, является активатором энергосинтезирующих функций митохондрий, влияет на содержание биогенных аминов и улучшает

синаптическую передачу. Это позволяет при его использовании уменьшить кислородное и энергетическое голодание нейрональной клетки. Оказывая панкреопротекторное действие, он улучшает течение сахарного диабета, а также усвоение глюкозы клетками в условиях инсулинорезистентности. Препарат потенцирует действие ряда лекарственных средств - противосудорожных, антидепрессантов и транквилизаторов, что позволяет назначать их в меньших дозах, повышая при этом их клиническую эффективность, в связи с чем в комплексную терапию был включен препарат карбамазепин 200 ФС ретард, являющийся представителем антиконвульсантов, который успешно, как и препарат нейровитан, применялся и применяется в нашей клинике при невропатических болевых синдромах различного генеза.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 120 больных сахарным диабетом I и II типа с сенсорной формой диабетической дистальной невропатии. Критериями исключения являлись выраженные проявления других форм поражения нижних конечностей (нарушения артериального кровотока, венозная недостаточность, болезни суставов), тяжелые сопутствующие заболевания или осложнения сахарного диабета (сердечная недостаточность, почечная и печеночная недостаточность и т.п.), другая неврологическая патология (в частности, острое нарушение мозгового кровообращения), наличие трофических язв стоп (требующих ограничения ходьбы), аллергические реакции на сукцинатсодержащие препараты.

Основные характеристики больных: возраст $48,1 \pm 5,4$ года, длительность диабета $14,7 \pm 3,1$ года, длительность полиневропатии $5,3 \pm 1,4$ года, уровень глюкозы в крови натощак $8,4 \pm 1,5$ ммоль/л, через 2 ч после еды - $12,1 \pm 2,0$ ммоль/л, содержание гликозилированного гемоглобина $9,3 \pm 1,2\%$. После исходного обследования (первый визит) больные были рандомизированы (с использованием механического генератора случайных чисел) на две равные группы. Больные первой группы (контроль - 60 человек) получали в течение 10 дней общепринятое амбулаторное лечение. Больным второй группы (основная - также 60 человек) в дополнение к общепринятой терапии назначали нейровитан по 2 таблетке во время еды трижды в день и карбамазепина 200 ФС ретард по 1 таблетке трижды в день - тоже на протяжении 10 дней. Различий между группами по основным характеристикам не было. Помимо медикаментозного лечения диабетической невропатии, проводилась коррекция сахарпонижающей терапии, компенсация сахарного диабета. Больные обследовались повторно на 5-е и 10-е сутки лечения. Общая продолжительность исследования составила 10 дней. Исследование было полностью завершено у всех пациентов. Побочных эффектов лечения зарегистрировано не было.

Критерии оценки эффективности лечения:

1. Анализ интенсивности боли с помощью визуальной аналоговой шкалы.

2. Исследование скорости проведения возбуждения по двигательным волокнам рук и ног с помощью электронейромиографии.

3. Исследование вызванных кожных симпатических потенциалов (ВКСП).

Из дополнительно анализируемых показателей оценивались длительность и тяжесть диабета и полиневропатии, тип диабета, показатели компенсации (гликемия натощак и после еды, гликозилированный гемоглобин).

Для статистической обработки применялись стандартные описательные методы. Достоверность различий между группами определялась с помощью критерия Стьюдента. Для расчетов использовались статистические функции программы Excel 5,0.

Результаты и обсуждение.

Влияние терапии на выраженность болевого синдрома. Перед началом лечения средняя интенсивность болей по данным визуальной аналоговой шкалы у больных основной и контрольной групп составляла $7,8 \pm 1,2$ и $7,8 \pm 0,9$ балла соответственно. На фоне лечения в основной группе выраженность болевого синдрома уже на 5-е сутки снизилась до $5,6 \pm 0,9$ балла, тогда как в контрольной группе к этому сроку достоверного снижения этого показателя не отмечалось. На 10-е сутки лечения выраженность болевого синдрома в основной группе уменьшилась до $3,2 \pm 0,5$ балла, в контроле - до $4,7 \pm 0,7$ балла.

Влияние терапии на скорость проведения возбуждения по двигательным периферическим нервным волокнам. Скорость проведения возбуждения по двигательным периферическим нервам у больных сахарным диабетом была в большей степени снижена на ногах, чем на руках. Электронейромиографические данные обрабатывались и анализировались в соответствии с современными методами электронейромиографической диагностики.

До начала лечения скорость проведения возбуждения по срединному нерву составляла $41,5 \pm 2,4$ м/с, по локтевому - $41,5 \pm 2,6$ м/с, по малоберцовому - $36,5 \pm 4,1$ м/с, по большеберцовому - $36,1 \pm 3,8$ м/с. Достоверных различий в нейрональной проводимости на 5-е сутки лечения не было отмечено ни в той, ни в другой группе. К 10-м суткам исследования у пациентов основной группы была зафиксирована четкая тенденция к повышению скорости проведения по всем исследованным нервам: по срединному нерву она составила $42,4 \pm 2,3$ м/с, по локтевому - $42,1 \pm 2,2$ м/с, по малоберцовому - $37,1 \pm 4,2$ м/с, по большеберцовому - $37,0 \pm 3,7$ м/с. В контрольной группе достоверного улучшения нейрональной проводимости к этому сроку отмечено не было.

Полученные данные подтверждают исходное поражение при диабетической полиневропатии двигательных периферических нервов, более выраженное на ногах. Включение в схему лечения нейровитана и габапентина улучшало этот параметр. Исследование составных сенсорных потенциалов

действия выявило удлинение при диабетической полиневропатии латентных периодов и снижение амплитуд ответов при регистрации на руках и ногах с двух сторон. После лечения - на 10-е сутки отмечены равнозначные достоверные изменения в обеих группах больных. Зафиксировано достоверное укорочение латентных периодов ответов на руках и ногах и повышение амплитуды вызванных кожных симпатических потенциалов на ногах. Полученные результаты свидетельствуют об улучшении проведения возбуждения в периферических вегетативных волокнах конечностей.

На основании результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что нейровитан и карбамазепина 200 ФС ретард оказывают благоприятное влияние на состояние периферической нервной системы у больных сахарным диабетом. Их позитивное действие проявляется в регрессе сенсорных, вегетативных и в меньшей степени двигательных нарушений, наблюдаемых при диабетической полиневропатии. С учетом полученных нами данных нейровитан и карбамазепина 200 ФС ретард можно рассматривать как патогенетически обоснованное, эффективное и безопасное средство в комплексном лечении больных диабетической полиневропатией.

Список использованной литературы

1. Болевые синдромы в неврологической практике. Под редакцией А.М.Вейна – М. – 2012.
2. Bone M, Critchley P, Buggy D.J. Gabapentin in postamputation limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study // *Reg Anesth Pain Med* – 2012 – Vol.27 – P. 481–486.
3. Кукушкин М.,Л., Хитров Н.К. Общая патология боли // М. – 2012 – 144 стр.
4. Cohen H.W., Gibson G., Alderman M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medication. Association with use of tricyclic agents // *Am J Med* – 2012 – Vol.108 – P.2–8.
5. Backonja M. Anticonvulsants and antiarrhythmics in the treatment of neuropathic pain syndromes // In *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment*. Ed. Hansson P.T. – Seattle, IASP Press – 2001 – P.185–201.
6. Rose M.A., Kam P.C.A. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management // *Anaesthesia* – 2002 – Vol.57 – P.451–462.
7. McLean M.J., Morell M.J., Willmore L.J. et al. Safety and tolerability of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study // *Epilepsia* – 1999 – Vol.40 – P. 965–972.
8. Backonja M. Gabapentin monotherapy for the symptomatic treatment of painful neuropathy: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus // *Epilepsia* – 2012 – Vol.40 (Suppl.6) – P.57–59.
9. Singh D., Kennedy D. The use of gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia // *Clin Ther* – 2003 – Vol.25 – P.852–889.
10. Cheshire W. Defining the role for gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia: a retrospective study // *J.Pain* – 2012 – Vol.3 – P.137–142.
11. Solaro C., Ucelli A., Inglese M. et al. Gabapentin is effective in treating paroxysmal symptoms in multiple sclerosis // *Neurology* – 2012 – Vol.50 (Suppl.4) – P.A147.
12. Attal N., Cruccu G., Haanpa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // *European Journal of Neurology* – 2006 – Vol.13 – P.1153–1169.

13. Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L. et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy/ A double-blind placebo-controlled trial // Pain – 2012 – Vol.110 – P.628–638.
14. Sabatowski R., Galevz R., Cherry D.A. et al. Pregabalin reduced pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia. Results of a randomized, placebo-controlled clinical trial // Pain – 2004 – Vol.109 – P. 26–35.
15. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и другие. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу неврологу // Боль – 2008 – №3 – стр.24–32.
16. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Невропатическая боль // Из-во Боргес, Москва – 2012 – стр.32–55.
17. Chan A.W., MacFarlane I.A., Bowsher D.R. et al. Chronic pain in patients with diabetes mellitus : comparison with non-diabetic population // Pain Clinic – 2012 – №3 – P.147–159.
18. Новиков А.В., Солоха О.А. Невропатическая боль: Обзорение по материалам журнала “The Lancet” (май–июнь 1999) // Неврологический Журнал – 2013– №1 – С.56–61.
19. Besson J. The neurobiology of pain // Lancet – 1999 – Vol.353 – P.1610–1615.
20. Sorensen L., Siddall P.J., Trenell M.I. et al. Differences in metabolites in pain-processing brain regions in patients with diabetes and painful neuropathy // Diabetes Care – 2013 – Vol.31 – P.980–981.
21. Stacey B.R., Dworkin R.H., Murphy K. et al. Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open-label trial // Pain Med – 2008 Mar 11.
22. Jann M.W., Slade J.H. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression // Pharmacotherapy – 2013 – Vol.27 –P.1571–1587.
23. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под редакцией академика РАМН Н.Н.Яхно //Москва, издательство РАМН – 2013– 32 стр.