

С.С. Павленко
Е.В. Танеева
И.А. Веретельников
Л.Д. Сорोगина

Новосибирская
 государственная областная
 клиническая больница

Ключевые слова:

невропатическая боль,
 Тебантин, габапентин.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГАБАПЕНТИНА (ТЕБАНТИНА) ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ*

Резюме. Цель исследования — оценка результатов лечения пациентов с различными видами невропатической боли препаратом Тебантин («Гедеон Рихтер»). В исследование были включены 30 больных в возрасте от 19 до 77 лет. Тебантин назначали в суточной дозе от 1200 до 1500 мг/сут. Оценка эффективности проводили по ВАШ, Невропатическому симптоматическому счету и изменению частоты болевых пароксизмов. У большинства пациентов положительный эффект развивался в течение 1-й недели лечения. Снижение интенсивности боли и выраженности сенсорных феноменов получено при всех видах невропатической боли. Особенностью применения Тебантина был более заметный эффект у мужчин и большая устойчивость к терапии феноменов покалывания и онемения. При относительно невысокой стоимости Тебантин оказывает характерную для габапентиноидов клиническую эффективность и низкий спектр побочных действий.

Невропатическая боль возникает вследствие повреждения и/или дисфункции периферических нервных стволов или структур центральной нервной системы.

Распространенность невропатической боли составляет около 1–2% взрослого населения, в структуре которого примерно 55% приходится на больных с диабетической невропатией, 30% — с постгерпетической невралгией и 15% — на больных с другими поражениями нервной системы (Chong M.S., Baiwa Z.H., 2003; Данилов А.Б., 2004).

Клинические проявления невропатической боли включают различные варианты болевых ощущений в сочетании с такими сенсорными феноменами, как аллодиния, парестезия, дизестезия и гиперестезия. Пациенты с невропатической болью отличаются устойчивостью к проводимой медикаментозной терапии и достоверно чаще страдают другими сопутствующими расстройствами, такими как фибромиалгия, остеоартрит, ишемическая болезнь сердца, депрессия, тревожные расстройства, нарушения сна.

Затраты на лечение и социальные выплаты пациентам с различными видами невропатической боли превышают таковые у других пациентов более чем в 3 раза (Berger A., 2004).

Основные лечебные подходы по отношению к невропатической боли исторически связаны с картезианской моделью боли и были направлены на временную или постоянную блокаду нервной трансмиссии: местные анестетики, хирургическое разрушение проводящих ноцицептивных или

симпатических вегетативных путей (Chong M.S., Baiwa Z.H., 2003). Применение обычных анальгетиков, включая нестероидные противовоспалительные средства и опиоиды, а также методов физиотерапии оказалось малоэффективным. Эмпирическим путем была установлена клиническая эффективность использования так называемых адьювантных анальгетиков, то есть таких лекарственных средств, для которых анальгезия не является первичным показанием к назначению.

Нейрофизиологические исследования показали, что действие адьювантных анальгетиков, к которым преимущественно относятся антидепрессанты, агонисты ГАМК-рецепторов, блокаторы NMDA-рецепторов и антиконвульсанты, обусловлено их участием в модуляции болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга, в снижении возбудимости агрегатов гиперактивных нейронов в различных отделах центральной нервной системы и в усилении деятельности компонентов естественной антиноцицептивной системы организма.

Клиническая эффективность адьювантных препаратов при невропатической боли оказалась различной. Так, по данным S.H. Syndrup и соавторов (1999; 2000), наименьшая величина NNT (число пациентов, которых необходимо лечить данным препаратом, чтобы получить снижение интенсивности боли не менее, чем на 50% у 1 пациента) наблюдается при применении трициклических антидепрессантов, антиконвульсантов и препаратов, разрушающих субстанцию Р (капсаицин).

*Подготовлено по публикации в журнале «Боль», № 1(14) 2007, предоставлено представительством «Гедеон Рихтер» в Украине.

Характеристика болевого синдрому в досліджуваній групі хворих ($M \pm SD \pm m$)

Пол	Число хворих	Вік, років	ВАШ	НСС	ЧБП/день	ЧБП/нед
М	16	47,7±10,8±2,7	7,2±1,3±0,3	7,8±1,6±0,4	3,0±1,5±0,4	32,1±10,5±2,6
Ж	14	51,0±16,4±4,4	7,6±1,5±0,4	8,6±1,5±0,4	3,2±1,7±0,6	31,0±10,6±2,8
Всього	30	49,2±13,5±2,5	7,4±1,4±0,3	8,4±1,5±0,3	3,1±1,6±0,3	31,6±10,4±1,9

SD – стандартне відхилення.

В отличие от других адьювантных анальгетиков, включая и антиконвульсанты, габапентин быстро нашел основное применение у больных с невропатической болью. После первых результатов применения препарата для лечения парциальных припадков в 1993 г., показавших очень хороший профиль его безопасности, уже через 4 года был опубликован обзор исследований, показавший клиническую эффективность габапентина в дозе от 600 до 2400 мг/сут у пациентов с невропатической болью в возрасте от 12 до 79 лет. Наиболее частыми побочными эффектами были седация, головокружение, тошнота и желудочно-кишечные расстройства. Ни в одном случае побочные эффекты не стали причиной отмены терапии (Rosenberg J.M. et al., 1997). С 1998 по 2003 г. лечение габапентином получили более 8,7 млн человек, среди которых не отмечено ни одного случая каких-либо жизнеугрожающих специфических органотоксичных осложнений (Baconja M., 2003).

Применение габапентина в суточной дозе от 1800 до 3600 мг/сут показало эффективность при различных типах невропатической боли, снижая интенсивность таких ее компонентов, как аллодиния, жжение, прострелы и гиперестезия (Harden R.N., 1999; Rose M.A., Kam O.C.A., 2002).

По своим механизмам действия габапентин представляет собой аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и оказывает модулирующее влияние на NMDA-рецепторы, блокирует $\alpha 25$ -субъединицу кальциевых каналов, снижает высвобождение моноаминов, уменьшает синтез и транспорт глутамата (Данилов А.Б., 2004). Несмотря на широкий спектр антиноцицептивного действия, основное значение в свойствах габапентина придается его способности блокировать потенциал-зависимые кальциевые каналы, что ведет к снижению аллодинии и механической гиперсенситивности (Rose M.A., Kam O.C.A., 2002).

Препарат выделяется преимущественно почками и не метаболизируется в печени, что ведет к низкой возможности взаимодействия с другими лекарственными средствами. Его концентрация в плазме крови достигает максимальных значений через 2–3 ч после приема, биодоступность составляет 60%. У больных пожилого возраста выведение препарата из организма замедляется, поэтому доза должна быть снижена. У детей побочные эффекты габапентина отмечают чаще. Влияние габапентина на детей при грудном вскармливании не изучено. Сведений о тератогенности препарата нет.

Некоторым препятствием для широкого назначения препарата является его высокая стоимость. Поэтому появление на фармацевтическом рынке генерического препарата габапентина — Тебантина производства компании «Гедеон Рихтер», отличающегося значительно меньшей стоимостью, пред-

ставляет интерес для проведения исследований его клинической эффективности и переносимости при различных видах невропатической боли.

Цель настоящего исследования — изучение эффективности терапевтического действия Тебантина при различных видах невропатической боли и частоты побочных эффектов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 30 больных в возрасте от 19 до 77 лет (16 мужчин и 14 женщин), госпитализированных в Областной противоболевой центр Новосибирской государственной областной клинической больницы. В исследование были включены пациенты с тригеминальной невралгией (ТН), постгерпетической невралгией (ПГН), посттравматической невралгией (ПТН) и различными видами сенсорных полиневропатий (ПНП). Длительность болевого синдрома составляла от 7 до 1300 дней (средняя длительность — 114,7 (249,8±45,6 дня). У 8 пациентов отмечали болевой синдром умеренной степени выраженности, у 22 — выраженный болевой синдром.

Каждому пациенту назначали Тебантин в дозе от 1200 до 1500 мг/сут. Продолжительность наблюдения составляла 14 дней. В качестве контрольных критериев использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ 10 баллов), Невропатический симптоматический счет (НСС) (5), оценку частоты болевых пароксизмов в день (ЧБП/день) и в неделю (ЧБП/нед), наличие побочных эффектов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При поступлении в Противоболевой центр и первичном осмотре все пациенты с невропатической болью имели общие клинические симптомы, заключающиеся как в спонтанно возникающих болевых ощущениях (ноющая постоянная боль и болевые пароксизмы), так и вызванных сенсорных нарушениях (аллодиния, дизестезия, гиперпатия и гиперальгезия). У некоторых пациентов отмечали вегетативные нарушения в виде отека, изменения цвета и температуры кожи, трофических изменений, а также чувствительные и двигательные расстройства. Характеристика болевого синдрома в исследуемой группе больных представлена в табл. 1.

Результаты лечения оценивали на 1-й (1-й визит), 7-й (2-й визит) и 14-й (3-й визит) день. Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что достоверное снижение выраженности боли и частоты болевых пароксизмов было достигнуто уже в первые 7 дней лечения. Более значительное снижение интенсивности болевых ощущений по ВАШ отмечено на 14-й день лечения с сохранением отдельных сенсорных феноменов в виде покалывания, жжения и онемения.

Таблиця 2
Результаты лечения в группе исследования (M±SD±m)

Показатель	1-й визит	2-й визит	3-й визит
ВАШ	7,4+1,4+0,3	2,3+1,4+0,3*	0,03+0,18+0,03*
НСС	8,4+1,5+0,3	3,0+1,3+0,2*	0,7+0,6+0,1*
ЧБП/день	6,7+2,2+0,4	3,1+1,6+0,3*	0,4+0,7+0,1*
ЧБП/нед	31,6+10,4	11,7+6,0+1,1*	0,9+1,7+0,3*

*Достоверность различий (p<0,05) между 1-м и 2-м; 1-м и 3-м визитами.

При сравнении результатов лечения с половозрастными характеристиками пациентов и длительностью заболевания отмечено, что эффективность лечения не зависит от пола, возраста и длительности заболевания, но у женщин значения НСС, как и до лечения, сохраняются более высокими, чем у мужчин (г=0,43; p<0,05). Достоверно большее снижение оценки по НСС наблюдается у пациентов, имевших более высокое значение этого критерия в начале терапии (г=0,44; p<0,05). У пациентов, имевших большую интенсивность боли по ВАШ, наблюдали достоверно более значительное урежение болевых пароксизмов (г=0,4; p<0,05) (табл. 3).

Таблиця 3
Оценка эффективности лечения в зависимости от пола, возраста пациента и длительности заболевания

Показатель	Кoeffициент корреляции W		
	ВАШ (3-й визит)	НСС (3-й визит)	ЧБП/нед (3-й визит)
Возраст	0,04	0,09	0,07
Пол	0,2	0,43*	0,06
Длительность	-0,07	0	-0,06
ВАШ (1-й визит)	0,22	0,04	0,4*
НСС (1-й визит)	0,03	0,44*	0,1

*Достоверность различий p<0,05.

Снижение интенсивности болевых ощущений и сенсорных феноменов невропатической боли отмечено при всех видах болевых синдромов. У всех больных на 14-й день наблюдения сохранялись только отдельные сенсорные феномены незначительной интенсивности с некоторым преобладанием у пациентов с сенсорными полиневропатиями (табл. 4).

Таблиця 4
Оценка интенсивности боли у пациентов с различными видами невропатических болевых синдромов (M±SD±m)

Диагноз	Число больных	ВАШ		НСС	
		1-й визит	3-й визит	1-й визит	3-й визит
ПГН	5	8,0+1,4+0,6	0,0*	9,0+1,0+0,4	0,6+0,5+0,2*
ТН	7	6,6+1,1+0,4	0,0*	7,4+1,6+0,6	0,6+0,5+0,2*
ПТН	11	7,4+1,4+0,4	0,0*	7,9+1,7+0,5	0,7+0,6+0,2*
ПН	7	7,7+1,5+0,6	0,1+0,4+0,1*	9,1+1,5+0,6	1,0+0,6+0,2*

*В табл. 4 и 5: достоверность различий (p<0,05) между 1-м и 3-м визитами.

У пациентов отмечали достоверное урежение частоты болевых пароксизмов с несколько меньшим эффектом у больных с сенсорными полиневропатиями (табл. 5).

Таблиця 5
Оценка частоты болевых пароксизмов у пациентов с различными видами невропатических болевых синдромов (M±SD±m)

Диагноз	Число больных	ЧБП/день		ЧБП/нед	
		1-й визит	3-й визит	1-й визит	3-й визит
ПГН	5	5,8+2,7+1,2	0,2+0,4+0,2*	24,4+10,8+4,8	0,4+0,5+0,2*
ТН	7	6,9+2,0+0,7	0,3+0,5+0,2*	37,1+9,9+3,8	0,3+0,5+0,2*
ПТН	11	6,8+2,6+0,8	0,4+0,7+0,2*	31,8+9,8+3,0	0,6+1,3+0,4*
ПНП	7	6,9+1,7+0,6	0,9+0,9+0,3*	30,9+10,2+3,9	2,3+2,6+1,0*

Положительный эффект получен в отношении всех сенсорных феноменов, но с несколько меньшим значением при покалывании и онемении (табл. 6).

Таблиця 6
Оценка интенсивности сенсорных компонентов НСС у больных исследуемой группы (M±SD±m)

Симптом	1-й визит	2-й визит
Покалывание	1,7+0,6+0,1	0,4+0,5+0,1*
Жжение	1,8+0,5+0,1	0,0*
Онемение	1,1+0,8+0,1	0,4+0,5+0,1*
Ноющая боль	1,9+0,3+0,04	0,0*
Судороги	0,2+0,6+0,1	0,0 ns
Раздражение при прикосновении	1,6+0,6+0,1	0,0*

*Достоверность различий (p<0,05) между визитами; ns – различия недостоверны.

Из побочных эффектов у пациентов отмечали головокружение (2 случая), головная боль (2 случая) и сухость во рту (2 случая), которые не были причиной прекращения лечения.

На основании вышеизложенного можно заключить, что при применении Тебантина достоверный клинический эффект развивается в течение 1-й недели лечения, независимо от длительности заболевания и вида болевого синдрома. Положительные результаты получены в отношении интенсивности спонтанной и пароксизмальной боли, частоты болевых пароксизмов, вызываемых сенсорных феноменов (жжение, аллодиния, ноющая боль). Оказалось, что несколько большей устойчивостью к Тебантину обладают такие сенсорные феномены, как покалывание и онемение.

Установлено, что некоторой особенностью применения Тебантина является более высокий эффект у мужчин и несколько сниженный, по отношению к другим невропатическим болевым синдромам, эффект при сенсорных полиневропатиях.

Таким образом, при относительно невысокой стоимости Тебантин обладает характерной для габапентина клинической эффективностью и низким спектром побочных действий при основных видах невропатической боли.

ЛИТЕРАТУРА

- Данилов А. Б.** (2004) Габапентин в лечении невропатической боли. Клин. фармакол. тер., 13(4): 57–60.
- Backonja M.** (2003) Gabapentin Dosing for Neuropathic Pain: Evidence from Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. Clin. Ther., 25 (1): 81–104.
- Berger A., Dukes E.M., Oster G.** (2004) Clinical Characteristics and Economic Costs of Patients With Painful Neuropathic Disorders., J. Pain, 5 (3): 143–149.
- Chong M.S., Baiwa Z.H.** (2003) Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain. J. Pain Symptom Management, 25 (5S): 4–11.
- Dyck P.J., Litchy W.J., Lehman N.A., Norkanso J.L.** (1995) Variables influence neuropathic endpoints. The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. Neurology, 45: 1115–1121.
- Harden R.N.** (1999) Gabapentin: A new tool in the treatment of neuropathic pain. Acta Neurol Scand., 173: 43–47.
- Rosenberg J.M., Harrel O., Ristic H.** (1997) The effect of gabapentin on neuropathic pain. Clin. J. Pain., 13: 251–255.
- Rose M.A., Kam O.C.A.** (2002) Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Anaesthesia., 57: 451–462.
- Syndrup S.H., Jensen T.S.** (1999) Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: update and effect related to mechanism of drug action. Pain, 83: 389–400.

Syndrup S.H., Jensen T.S. (2000) Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology*, 55: 915–920.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ГАБАПЕНТИНУ (ТЕБАНТИНУ) У ЛІКУВАННІ РІЗНИХ ВИДІВ НЕВРОПАТИЧНОГО БОЛЮ

С.С. Павленко, Е.В. Танєєва,
І.А. Веретельников, Л.Д. Сорогіна

Резюме. Мета дослідження — оцінка результатів лікування пацієнтів із різними видами невропатичного болю препаратом Тебантин («Гедеон Ріхтер»). У дослідження були включені 30 хворих віком від 19 до 77 років. Тебантин призначали у дозі від 1200 до 1500 мг/добу. Оцінку ефективності проводили за ВАШ, Невропатичному симптоматичному рахунку та зміні частоти больових пароксизмів. У більшості пацієнтів позитивний ефект розвивався протягом 1-го тижня лікування. Зниження інтенсивності болю та вираженості сенсорних феноменів отримано при всіх видах невропатичного болю. Особливістю застосування Тебантину був більш помітний ефект у чоловіків та більша стійкість до терапії феноменів поколювання та оніміння. При відносно невисокій вартості Тебантин виявляє характерну для габапентиноїдів клінічну ефективність та низький спектр побічних дій.

Ключові слова: невропатичний біль, Тебантин, габапентин.

THE INVESTIGATION OF GABAPENTIN (TEBANTIN) EFFICACY IN MANAGEMENT OF DIFFERENT TYPES OF NEUROPATHIC PAIN

S.S. Pavlenko, E.V. Taneeva,
I.A. Veretelnikov, L.D. Sorogina

Summary. The study objective was to assess the results of treatment of different types of neuropathic pain using Tebantin (Gedeon Richter). 30 patients from 19 to 77 years old were enrolled in the study. Tebantin was administered in a daily dose from 1200 to 1500 mg a day. The efficacy assessment was conducted using VAS, Neuropathic Symptomatic Score and taking in consideration changes of pain paroxysm frequency rate. In most patients, the positive effect developed during the first treatment week. Decrease of pain intensity and expression of sensor phenomena was received for all types of neuropathic pain. The characteristic feature of Tebantin use was more prominent effect in men and more expressed stability to the therapy of pricking and numbness phenomena. At reasonable cost, Tebantin demonstrates characteristic for gabapentin drugs clinical efficacy and only a limited spectrum of adverse reactions.

Key words: neuropathic pain, Tebantin, Gabapentin. ☒

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Пиогенный сакроилеит — сравнение между детьми и взрослыми пациентами

Wu M.-S., Chang S.-S., Lee S.-H., Lee C.-C. 2007) Pyogenic sacroiliitis – a comparison between paediatric and adult patients. *Rheumatology* 46(11): 1684–1687.

Пиогенный сакроилеит является достаточно редкой причиной возникновения боли в тазобедренном суставе и повышения температуры тела. Цель исследования — сообщить о 33 лицах с пиогенным сакроилеитом и изучить разницу между педиатрической группой и группой взрослых пациентов. Для исследования были отобраны клинические и лабораторные данные 33 пациентов, которые поступали в отделение неотложной помощи с диагнозом пиогенный сакроилеит с 1996 по 2005 г. Всех пациентов распределили на две группы — педиатрическую (≤ 15 лет) и группу взрослых пациентов. Среди указанных двух групп сравнивали черты пиогенного сакроилеита, а также его клинический исход. Анализировали также и такие факторы, как пол, возраст, клинические признаки и симптомы, лабораторные тесты, рентгенологические исследования и сцинтиграфия.

Среди всех включенных в исследование пациентов у лиц женского пола данную патологию отмечали чаще, чем среди лиц мужского пола (3:1).

У $1/3$ пациентов была сопутствующая инфекция, чаще всего (41,6%) проявлявшаяся инфекцией мочевых путей. В сравнении со взрослыми пациентами среди детей выявлена тенденция к наличию каких-либо сопутствующих иммуносупрессивных состояний, некоторым сопутствующим инфекциям, большее равенство по распределению по полу и чаще — по возникновению сложностей при нагрузках. В 80% случаев среди пациентов педиатрической группы, изолированной культурой, выделяемый из крови был *Staphylococcus aureus*, выявленный только в половине случаев среди группы взрослых пациентов. Стрептококк группы В и *Salmonella spp.* также были нередкими в группе взрослых пациентов. Сцинтиграфическое сканирование костей имело наибольшую (93,3%) чувствительность и остается методом визуализации выбора. При подозрении на формирование локального абсцесса предпочтительными методами диагностики являются компьютерная томография и магнитно-резонансная томография.

Задача данной публикации — формирование настороженности врачей общей практики на вероятность пиогенного сакроилеита и наличие разницы между педиатрической и группой взрослых пациентов.