

Галкин В.В.¹, Нестерова М.В.²

Клинические эффекты дулоксетина в лечении болевой диабетической полиневропатии

1-Демидовская городская больница, г.Нижний Тагил, 2-Уральский государственный медицинский университет, г.Екатеринбург

Galkin V.V., Nesterova M.V.

Clinical effects of duloxetine in the treatment of painful diabetic polyneuropathy

Резюме

Проведена оценка динамики клинических проявлений диабетической полиневропатии (ДПН) на фоне лечения дулоксетинном. Показано, что применение дулоксетина достоверно уменьшает проявления болевого синдрома. Этот препарат, использующийся на практике при депрессии, а также для симптоматического лечения болевой формы ДПН, выявил нейромодулирующий эффект в виде улучшения тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности, а также достоверной положительной динамики скорости по сенсорным волокнам.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, болевой синдром, дулоксетин

Summary

An assessment of the dynamics of clinical manifestations of diabetic polyneuropathy (DPN) during treatment with duloxetine. It is shown that the use of duloxetine significantly reduces the symptoms of pain. This drug, when used in practice, depression, and for the symptomatic treatment of painful DPN forms revealed neuromodulating effects as improved tactile vibration, temperature, and pain sensitivity, as well as reliable positive speed dynamics by sensory fibers.

Keywords: diabetic polyneuropathy, pain, duloxetine

Введение

Проблема лечения болевого синдрома при диабетической полиневропатии (ДПН), как самого частого варианта неврологического осложнения сахарного диабета (СД), продолжает оставаться острым вопросом, вследствие широкого распространения, приводящая к снижению качества жизни и инвалидизации больных [2, 10, 14]. По данным различных исследователей, ДПН развивается в различные сроки практически у всех больных СД, частота варьирует в больших пределах и выявляется почти у 50% пациентов СД, и 30% всех случаев полиневропатии [7, 16, 20]. Отмечена четкая корреляция наличия и выраженности болевой невропатии с длительностью СД, уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и тяжестью невропатии [11]. В последние десятилетия с большими успехами в эндокринологии и внедрением в практику новых препаратов инсулина значительно увеличилась и продолжительность жизни больных диабетом. В результате этого вырос процент поздних осложнений, в том числе ДПН. Компенсация только лишь углеводного обмена является недостаточной для предупреждения и лечения ДПН, особенно для пациентов с СД 2 типа, у которых имеется генетическая предрасположенность к обменным тканевым нарушениям [11]. В связи с этим, раз-

работаны схемы патогенетической терапии средствами нейрометаболического действия. Лечение препаратами патогенетического ряда не всегда приводит к регрессу болевого синдрома при ДПН и важно определить показания для симптоматической терапии, которое занимает особое место. Невропатическая боль, в отличие от ноцицептивной, плохо поддается лечению обычными анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами, и их применение, при наличии у пациентов диабетической нефропатии, может быть опасно [14]. Боль при полиневропатии можно контролировать с помощью нескольких групп нейротропных средств, воздействующих на разные механизмы невропатической боли [5, 6, 9, 12, 13, 15, 19]. К ним относятся антидепрессанты, антихолинэргические, местные анестетики и опиоидные анальгетики.

Антидепрессанты широко используются при лечении хронических болевых синдромов. Противолевоый эффект возникает через несколько дней после начала лечения и связан с увеличением моноаминов в структурах задних рогов спинного мозга, что модулирует активность опиятных рецепторов и уменьшает болевые ощущения. Эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА) в лечении невропатической боли при болевой полиневропатии изучена достаточно подробно. Этот класс

препаратов используется с конца 1950-х годов и включает кломипрамин, амитриптилин, пипофезин, имипрамин [1, 23]. Первая публикация об использовании амитриптилина в лечении болевой диабетической невропатии была в 1977 году и с этого периода это наиболее часто используемый трициклический антидепрессант в лечении нейропатических болей, с которым принято сравнивать эффективность новых противоболевых средств. По данным клинических исследований в терапии болевого синдрома при диабетической невропатии трициклические антидепрессанты продемонстрировали свою эффективность по сравнению с плацебо. Механизмом действия амитриптилина является блокада обратного захвата адреналина и серотонина, но он также блокирует α -адренергические, Н1-гистаминовые, м-холинэргические и N-Метил-D-Аспартат рецепторы, с чем могут быть связаны многочисленные побочные эффекты и токсическое воздействие. По данным литературы селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) менее эффективны при лечении болевых синдромов, по сравнению с трициклическими антидепрессантами, однако находят применение при непереносимости или противопоказаниях к трициклическим антидепрессантам. С конца 1990-х годов в литературе появляются сообщения об успешном применении венлафаксина для купирования нейропатического болевого синдрома у больных сахарным диабетом. Впоследствии селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) доказали свою эффективность в терапии невропатической боли. В трёх исследованиях была показана эффективность венлафаксина, а в других трёх работах – эффективность дулоксетина в лечении невропатической боли при диабетической полиневропатии [21, 22, 24]. Необходимо отметить, что дулоксетин стал первым препаратом, официально одобренным FDA для специфического лечения болевой диабетической невропатии.

В проведенном исследовании была изучена эффективность при ДПН препарата из группы СИОЗСН – дулоксетин.

Материалы и методы

В исследование были включены 72 больных, 66 женщин (92%) и 6 мужчин (8%), медиана возраста Me [Q1 – Q3] – 54 [52,5 – 59,5] года. Дулоксетин назначался в дозе 60 мг 1 раз в день в течение 6 недель. Такой выбор дозы препаратов основывался на ранее проведенных исследованиях. [8]. В течение 6 недель терапии пациенты не получали иных препаратов для лечения ДПН, схема лечения сахарного диабета также не изменялась.

Всем пациентам проведено стандартное обследование [3] с изучением субъективных симптомов, неврологического статуса с детализацией изменений со стороны нижних конечностей. С целью подтверждения наличия у пациентов болевого синдрома невропатического характера применялись опросники для выявления невропатической боли – Опросник DN4 и Болевая шкала LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs). Для количественной оценки неврологических проявле-

ний, а также эффективности методов лечения использовались специальные опросники и шкалы: Опросник «Общий Балл Симптомов» или шкала жалоб TSS (Total Symptoms Score), Модифицированная шкала «Балл Невропатических Нарушений – Нижние конечности» NIS-LL (Neuropathy Impairment Scale – Lower Limbs), Шкала Диабетической Полиневропатии (шкала ДПН). Для количественного исследования восприимчивости боли использовалась визуально аналоговая шкала (ВАШ) [4]. Для изучения функционального состояния периферических нервов был использован метод стимуляционной ЭНМГ, сенсорного и моторного проведения [17, 18]. Исследование проводилось по общепринятой методике на аппарате «Нейро-МВП-2» компании «Нейрософт». Всем обследованным пациентам проводились следующие исследования: липидный спектр (триглицериды, общий холестерин, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП, коэффициент атерогенности).

Статистическая обработка данных проводилась с использования пакета прикладных программ Statistica 10. Для систематизации и обработки эмпирических данных использовались описательные статистики средних величин: для данных, не соответствующих закону нормального распределения – медиана (Me), внутривквартильный размах в виде 25 и 75 перцентилей (Q1 – Q3). Сравнение количественных признаков в двух зависимых выборках выполнялось при помощи непараметрического критерия Вилкоксона (W).

Результаты и обсуждение

Динамика основных жалоб на фоне терапии дулоксетинном представлена на рисунке 1. После курса лечения отмечена достоверно положительная динамика основных жалоб: купировались жгучие боли у 57 (86%) больных, ноющие боли у 51 (77%), парестезии у 45 (65%) и онемение у 30 (45%) больных ($p < 0,001$), аллодиния, крампи и стреляющие боли у 42 (82%) исследуемых пациентов ($p = 0,001$).

Значительно уменьшился уровень общего болевого синдрома при диабетической полиневропатии нижних конечностей по ВАШ с 6,35 [5,5 – 6,55] баллов до 0 [0 – 1,75] баллов с высокой достоверностью ($p < 0,001$). По данным полученным в результате анализа шкалы TSS до и после курса лечения наблюдалась достоверная положительная динамика, средний балл с 9,32 [8 – 9,5] уменьшился до 2 [0 – 3,83] баллов ($p < 0,001$).

Отмечен значимый регресс объективной симптоматики по четырём видам чувствительных расстройств. Улучшились показатели температурной чувствительности у 15 пациентов (21%) ($p = 0,012$). Нарушения болевой чувствительности регрессировали у 13% больных ($p = 0,018$). Несмотря на одинаковое количество пациентов до и после лечения с нарушением вибрационной чувствительности, тем не менее среднее значение по шкале градуированного камертона увеличилось с 3,5 [2,5 – 5] до 5 [3 – 5] УЕ ($p < 0,001$). 6 человек с нарушением тактильной чувствительности также отметили улучшение, результаты которого оказались достоверными. Другие

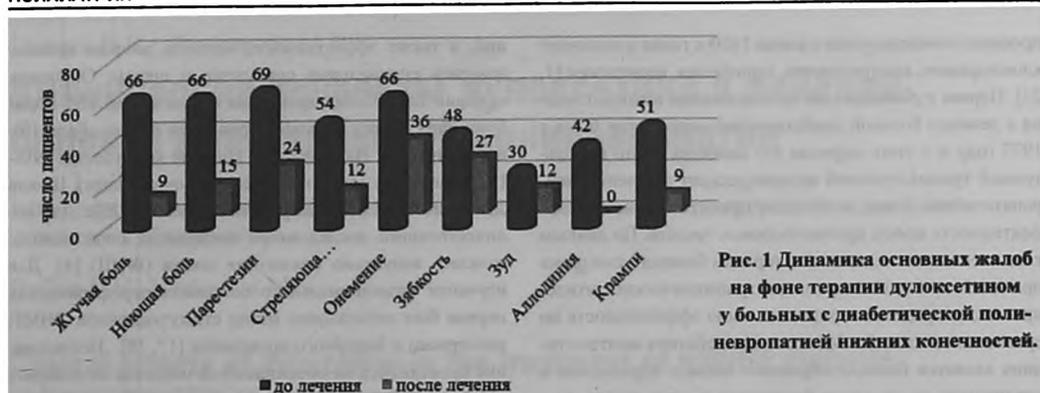


Рис. 1 Динамика основных жалоб на фоне терапии дулоксетином у больных с диабетической полиневропатией нижних конечностей.

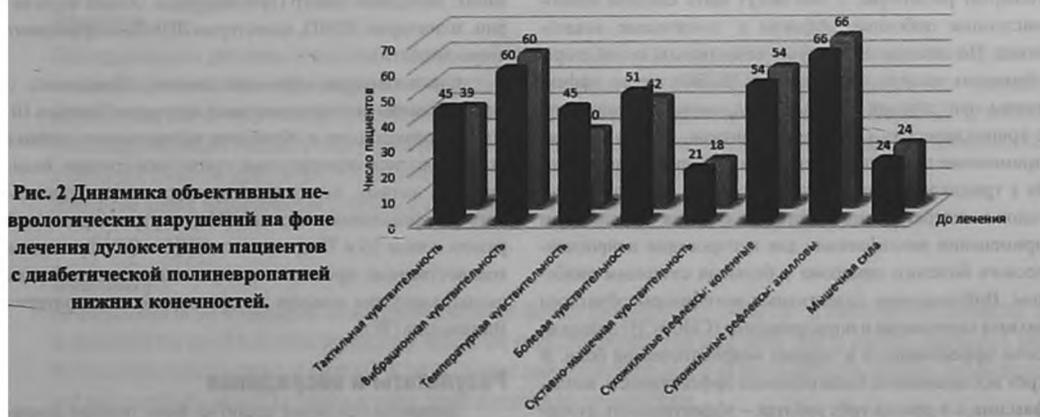


Рис. 2 Динамика объективных неврологических нарушений на фоне лечения дулоксетином пациентов с диабетической полиневропатией нижних конечностей.

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра на фоне терапии дулоксетином у пациентов с болевой диабетической полиневропатией нижних конечностей.

Показатели липидного спектра	До лечения Me [Q1 – Q3]	После лечения Me [Q1 – Q3]	Уровень значимости различий, p
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	2,02 [1,06 – 2,73]	2,01 [1,27 – 2,34]	p=0,090
Общий холестерин, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	6,15 [5,12 – 7,25]	5,48 [5,07 – 6,43]	p=0,002
ЛПНП, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	4,09 [3 – 4,9]	4,45 [3,22 – 5,13]	p=0,375
ЛПВП, ммоль/л, Me (Q1-Q3)	1,42 [1,27 – 1,5]	1,49 [1 – 1,93]	p=0,050
Коэффициент атерогенности	3,3 [2,7 – 4,25]	3,5 [2 – 3,8]	p=0,474

Примечание: тёмным цветом выделены статистически достоверные различия (p < 0,05)

Таблица 2. Динамика показателей электронейромиографического исследования на фоне терапии дулоксетином у больных с болевой диабетической полиневропатией нижних конечностей.

Показатели (n=72)	До лечения	После лечения	Уровень значимости различий, p
	Me [Q1 – Q3]	Me [Q1 – Q3]	
n.Sural dex, амп, мВ	7,16 [4,95 – 10,19]	7,22 [5,46 – 9,95]	p = 0,886
n.Sural dex, СПИ, м/с	33,3 [31,02 – 39,66]	46,6 [42,8 – 52,95]	p < 0,001
n.Sural sin, амп, мВ	8,7 [5,75 – 10,45]	11,1 [9,19 – 13,55]	p = 0,005
n.Sural sin, СПИ, м/с	34,95 [31 – 39,3]	50,35 [44,55 – 55,75]	p < 0,001
n. Peron dex, M-ответ, мВ	3,4 [2,65 – 4,05]	4,92 [3,38 – 5,53]	p < 0,001
n. Peron dex, СПИ, м/с	45,1 [41,05 – 49,75]	46,95 [40,85 – 51,2]	p = 0,607
n. Peron sin, M-ответ, мВ	3,13 [2,39 – 3,77]	5,06 [3,99 – 5,74]	p < 0,001
n. Peron sin, СПИ, м/с	45,4 [41,45 – 49,1]	46,8 [43,5 – 48,6]	p = 0,415

Примечание: тёмным цветом выделены статистически достоверные различия (p < 0,05)

Таблица 3. Эффективность терапии дулоксетином по количественным показателям.

Показатели	Эффективность препарата	Отсутствие достоверных результатов
Жгучая боль	+	-
Ноющая боль	+	-
Парестезии	+	-
Стреляющая боль	+	-
Онемение	+	-
Зябкость	+	-
Зуд	+	-
Аллодиния	+	-
Крампи	+	-
TSS	+	-
ВАШ	+	-
ДПН	+	-
NIS-LL	+	-
Нарушения тактильн. чувств-ти	+	-
Нарушения вибрац. чувств-ти	+	-
Нарушения темп. чувств-ти	+	-
Нарушения болевой чувств-ти	+	-
Нарушения суст.-мыш. чувств-ти	-	+
Нарушения коленных рефлексов	-	+
Нарушения ахилловых рефлексов	-	+
Изменения мышечной силы	-	+
Триглицериды, ммоль/л	-	+
Общий холестерин, ммоль/л	+	-
ЛПНП, ммоль/л	-	+
ЛПВП, ммоль/л	-	+
Коэффициент атерогенности	-	+
n.Sural dex, амп, мкВ	-	+
n.Sural dex, СПИ, м/с	+	-
n.Sural sin, амп, мкВ	+	-
n.Sural sin, СПИ, м/с	+	-
n. Peron dex, М-ответ, мВ	+	-
n. Peron dex, СПИ, м/с	-	+
n. Peron sin, М-ответ, мВ	+	-
n. Peron sin, СПИ, м/с	-	+
Всего	23	11

значения неврологического статуса, такие как сухожильные рефлексы, мышечная сила и суставно-мышечное чувство – не показали статистически значимых улучшений. (Рисунок 2).

Оценочные шкалы ДПН и NIS-LL пациентов, принимавших дулоксетин, в динамике, также показали достоверную значимость на фоне терапии. Однако медиана баллов по шкале ДПН до и после лечения уменьшилось вдвое с 10 [7 – 10,5] до 5 [4 – 6,5] баллов ($p < 0,001$), тогда как данные шкалы NIS-LL изменились всего на один балл с 11 [10 – 20] до 10 [8 – 19,5] баллов ($p = 0,017$).

Динамический анализ показателей липидного спектра пациентов с болевой диабетической полиневропатией нижних конечностей выявил значимые отличия по показателю общего холестерина, но не достигших нормального уровня (< 5 ммоль/л). Однако по большинству другим показателям липидного спектра значимых различий в обеих группах в процессе лечения получено не было ($p > 0,05$). (Таблица 1)

При нейрофизиологическом исследовании на фоне терапии показана статистически значимая положительная

динамика по четырем показателям, преимущественно, по икроножному нерву, СПИ и амплитуда, за исключением амплитуды правого икроножного нерва, и М-ответ по правому малоберцовому нерву ($p < 0,05$). По остальным показателям (СПИ малоберцового нерва) улучшение показателей было менее выражено и статистически недостоверно ($p > 0,05$), за исключением М-ответа левого малоберцового нерва (Таблица 2).

Для оценки эффективности терапии дулоксетином была составлена таблица, где указаны показатели, на которые лекарственный препарат оказывал достоверную ($p < 0,05$) «эффективность препарата» и «отсутствие достоверных результатов» ($p > 0,05$). Каждому показателю присваивался знак «+» или «-» в зависимости от результата исследования. Оценка эффективности производилась по сумме количества знаков «+» (Таблица 3).

Дулоксетин достоверно уменьшает проявления всех субъективных симптомов и оценочных шкал; препарат улучшал объективные симптомы ДПН по 4 показателям из 8, а также 5 показателей ЭНМГ из 8. В целом дулоксетин достоверно улучшал 23 показателя из 34, что составило 68%.

Заключение

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о хорошей эффективности препарата дулоксетин – 68%. В настоящее время он является наиболее признанным средством для фармакотерапии болевой диабетической полиневропатии. Данный препарат, используемый на практике при депрессии, а также для симптоматического лечения болевой формы ДПН, выявил нейромодулирующий эффект в виде улучшения

тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности, а также достоверной положительной динамики скорости по сенсорным волокнам. ■

Галкин В.В., Нестерова М.В., Демидовская городская больница, Нижний Тагил, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку - Галкин Виталий Владимирович, galkinv7@gmail.com

Литература:

1. Андреева Н.И. Отечественные антидепрессанты. Азафен / Н.И. Андреева, В.В. Аснина, С.С. Либерман // *Хим.-фармацевтич. журнал.* – 2000. – Т. 5. – С. 16–20.
2. Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия / М.И. Балаболкин, В.М. Кремнинская // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2000. – Т. 100. № 10. – С. 57–64.
3. Белова А.Н. Клиническое исследование нервной системы / А.Н. Белова, В.Н. Григорьева, Н.И. Жулина. – Москва: ИП «Андреева Т.М.». – 2009. – 384 с.
4. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии: руководство для врачей и научных работников / А.Н. Белова. – Москва: М. – 2004. – 432 с.
5. Баль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. Москва: М. – 2009. – 304 с.
6. Бреговский В.Б. Болевые формы диабетической полиневропатии нижних конечностей: современные представления и возможности лечения (обзор литературы) / В.Б. Бреговский // *Баль.* – 2008. – № 1 (18). – С. 29–34.
7. Ващенко Е.Н. Оценка начальных проявлений диабетической полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом / Е.Н. Ващенко, Т.В. Григорович, Г.Н. Раматов // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности.* – 2010. – № 2. – С. 62–66.
8. Гурьева И.В. Применение дулоксетина — двойного ингибитора обратного захвата в лечении болевой диабетической невропатии / И.В. Гурьева // *Сахарный диабет.* – 2009. – № 1. – С. 55–58.
9. Данилов, А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов. – Москва: АММ ПРЕСС. – 2012. – 568 с.
10. Забелина В.Д. Диабетическая нейропатия – проблема качества жизни больных сахарным диабетом / В.Д. Забелина // *Consilium Medicum.* – 2011. – Т. 13, № 12. – С. 40–45.
11. Калинин А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: Руководство для врачей / А.П. Калинин, С.В. Котов, И.Г. Рудакова. – 2-е изд. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2009. – 488 с.
12. Левин О.С. Лечение болевого синдрома при полиневропатиях / О.С. Левин // *Трудный пациент.* – 2007. – № 4. – С. 27–32.
13. Левин О.С. Основные лекарственные средства, при-
меняемые в неврологии: справочник / О.С. Левин. – 10-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 368 с.
14. Левин О.С. Полиневропатии: Клиническое руководство / О.С. Левин. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2016. – 480 с.
15. Леманн-Хорн, Ф. Лечение заболеваний нервной системы / Ф. Леманн-Хорн, А. Лудальф. – пер. с нем. под ред. О.С. Левина. – Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 528 с.
16. Невропатии: Руководство для врачей / Под ред. Н.М. Жулева. – СПб: Издательский дом СПбМАПО. – 2005. – 416 с.
17. Николаев С.Г. Атлас по электромиографии / С.Г. Николаев. – 2-е изд., испр. и под. – Иваново: ПресСто, 2015. – 488 с.
18. Николаев С.Г. Электромиография: клинический практикум / С.Г. Николаев. – Иваново: ПресСто, 2013. – 394 с.
19. Ролак Л.А. Секреты неврологии / Л.А. Ролак. – пер. с англ. под ред. О.С. Левана. – Москва: БИНОМ, 2013. – 584 с.
20. Яхно Н.Н. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу (EPIC Study) / Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин, О.С. Давыдов и др. // *Баль.* – 2008. – №3. – С. 24–32.
21. Kadiroglu A.K. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus / A.K. Kadiroglu, D. Sit, H. Kayabasi // *J. Diabetes Complications.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 241–245.
22. Kajdasz D.K. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies / D.K. Kajdasz, S. Iyengar, D. Desaiah // *Clin Ther.* – 2007. – Vol. 29. – P. 2536–2546.
23. Saarto T. Antidepressants for neuropathic pain / T. Saarto, P.J. Wiffen // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 4: CD005454.
24. Skljarevski V. Evaluating the maintenance of effect of duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain / V. Skljarevski, D. Desaiah, Q. Zhang et al. // *Diab Met Res Rev.* – 2009. – Vol. 25. – P. 623–631.