

Эффективность применения габапентина в лечении боли у пациентов с алкогольной полинейропатией

В. В. Гусев^{1,2}, О. В. Зайцева¹, О. А. Львова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

²ФГАУ ВО «Уральский государственный федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург

³ГАУЗ Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 23», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Алкогольная полинейропатия является актуальной проблемой в современном обществе. Данное неврологическое заболевание характеризуется нарушением функций множества периферических нервов вследствие токсического воздействия алкоголя и его метаболитов на нервные волокна. Было проведено исследование по оценке эффективности применения Габапентина-СЗ (НАО «Северная Звезда», Россия) при алкогольной полинейропатии, в котором участвовали 47 взрослых пациентов (31 мужчина и 16 женщин). По результатам исследования была выявлена значительная эффективность Габапентина-СЗ при лечении боли у пациентов с алкогольной полинейропатией. Значимое улучшение отмечалось уже через 14 дней терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольная полинейропатия, габапентин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effectiveness of gabapentin in treatment of pain in patients with alcoholic polyneuropathy

V. V. Gusev^{1,2}, O. V. Zaitseva¹, O. A. Lvova^{1,2}

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²Ural Federal University n.a. the First President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

³Central City Clinical Hospital No. 23, Ekaterinburg, Russia

SUMMARY

Alcoholic polyneuropathy is a pressing problem in modern society. This neurological disease is characterized by impaired functions of many peripheral nerves due to the toxic effects of alcohol and its metabolites on nerve fibers. A study was conducted to assess the effectiveness of the use of Gabapentin-SZ (North Star Co., Russia) in alcohol polyneuropathy, involving 47 adult patients (31 men and 16 women). The study found significant efficacy of Gabapentin-SZ in treating pain in patients with alcohol polyneuropathy. Significant improvement was noted after 14 days of therapy.

KEYWORDS: alcoholic polyneuropathy, gabapentin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Алкогольная полинейропатия представляет собой симметричную сенсомоторную нейропатию, в основе которой лежит аксональная дегенерация с вторичной демиелинизацией. Частота полинейропатии у больных алкоголизмом варьируется от 10 до 50%. Алкогольная полинейропатия относится к группе токсических поражений периферической нервной системы и связана с непосредственным влиянием этанола и его метаболитов на аксоны нервных клеток, а также с гиповитаминозом тиамина (витамина В₁), который возникает вследствие недостаточного питания или нарушения всасывания витамина в тонкой кишке под влиянием алкоголя или ацetalдегида [1–2, 11].

В зависимости от течения заболевания, выделяют острую, подострую и хроническую формы алкогольной полинейропатии. Наиболее часто встречающимся вариантом является хроническая форма, характеризующаяся постепенным (в течение нескольких лет) прогрессиру-

ванием патологических процессов и ступенеобразным развитием основных симптомов. Острая и подострая формы встречаются реже, как правило, на фоне дефицита витамина В₁ (тиамина), характеризуются более быстрым развитием симптомов (в течение нескольких дней или месяцев). У больных хроническим алкоголизмом встречаются также бессимптомные формы заболевания [3, 4].

Алкоголь оказывает прямое дозозависимое токсическое влияние на вегетативные и соматические нервные волокна. Вероятность развития полинейропатии существенно увеличивается, если средняя суточная доза алкоголя превышает 100 г. Этот эффект может быть связан с нарушением аксонального транспорта и процессов промежуточного метаболизма. К факторам риска полинейропатии относятся также значительная длительность злоупотребления алкоголем, пожилой возраст и недостаточное питание. Наряду с токсическим действием алкоголя и его метаболитов

(ацетальдегида) в патогенезе алкогольной полинейропатии важная роль принадлежит дефициту тиамина и других витаминов группы В, включая фолиевую кислоту [1].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе алкогольной полинейропатии, до сих пор остаются окончательно не выясненными. Предполагается, что этанол и его метаболиты, преимущественно ацетальдегид, оказывают прямое токсическое действие на волокна периферической нервной системы. Алкоголь поступает в кровь уже через 5 минут после приема внутрь и достигает пика после 30–90 минут. В результате активируются рецепторы глутамата в спинном мозге, что ведет к индуцированию глутаматной нейротоксичности, процессам свободнорадикального перекисного окисления липидов, повышению продукции провоспалительных цитокинов. Свободные кислородные радикалы нарушают деятельность клеточных структур, в первую очередь эндотелия, вызывая эндоневральную гипоксию и приводя к развитию алкогольной полинейропатии. Кроме того, этанол снижает синтез и нарушает нормальную конфигурацию белков цитоскелета нервного волокна и замедляет аксональный транспорт [12, 13].

Для алкогольной полинейропатии характерно преимущественно поражение тонких волокон. Отмечается хроническое постепенное прогрессирование. Почти всегда нижние конечности поражаются в большей степени, чем верхние, дистально. Как правило, у пациентов наблюдается избирательная потеря болевой или температурной чувствительности, включая развитие парестезий и онемения. Алкогольная полинейропатия часто начинается с болезненной, жгучей боли или парестезий в стопах и голених при отсутствии парезов и нормальных сухожильных рефлексах. По мере прогрессирования отмечается снижение или выпадение ахилловых рефлексов, примерно в половине случаев ослабевают и выпадают коленные рефлексы и еще реже – сухожильные рефлексы с верхних конечностей. При достаточно длительном течении заболевания присоединяются слабость и атрофии проксимальных отделов ног и мышц кистей. Чувствительные расстройства часто сочетаются с вегетативно-сосудистыми изменениями [4–7].

Симптоматическое лечение полинейропатий включает прежде всего купирование боли, которая может быть основным фактором снижения качества жизни больных. Как и при других вариантах невропатической боли, при болезненных полинейропатиях традиционные анальгетики нередко оказываются малоэффективными, если патогенетическая терапия не приводит к ослаблению боли, в схему лечения включают антиконвульсанты (прежде всего габапентин). В настоящей работе проведено исследование эффективности препарата габапентин при лечении невропатической боли у больных с алкогольной полинейропатией.

Габапентин – структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), однако механизм его действия объясняется взаимодействием препарата с $\alpha 2\delta$ -субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов. Это приводит к уменьшению выделения таких медиаторов, как глутамат и субстанция Р, а также торможению прохождения ноцицептивной импульсации на уровне спинного мозга. Габапентин

показан при лечении невропатической боли [8–10]. В данном исследовании мы применяли препарат Габапентин-СЗ производства НАО «Северная Звезда» (Россия).

Материалы и методы

В исследование были включены 47 взрослых пациентов (31 мужчина и 16 женщин) с алкогольной полинейропатией, с жалобами на боль невропатического характера.

Критериями включения были возраст старше 18 лет, наличие алкогольной полинейропатии с развитием хронического болевого синдрома, с подтвержденным по опроснику DN4 невропатическим характером боли. Интенсивность боли составляла не менее 4 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), продолжительность болевого синдрома – не менее 12 недель.

Критерии исключения: непереносимость габапентина, эпилептические припадки в анамнезе, тяжелые сопутствующие заболевания печени, сердца и почек, клинически значимый облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, прием антидепрессантов или антиконвульсантов, психиатрические и поведенческие нарушения, исключающие возможность адекватного взаимодействия с пациентом.

При обследовании больных перед началом и в ходе исследования использовали опросник DN4 для оценки достоверности невропатического болевого синдрома и шкала ВАШ. Кроме этого, перед началом исследования проводились необходимые инструментальные и лабораторные исследования, в том числе для выявления противопоказаний, а также для возможной индивидуальной титрации дозы в случае выявления почечной недостаточности.

Габапентин-СЗ назначался согласно инструкции. Начальная доза в 1-е сутки составляла 300 мг с повышением до 600 мг на 2-е и до 900 мг – на 3-е сутки. Дальнейшее повышение дозы проводилось в зависимости от переносимости и клинической эффективности. К концу 8-й недели дозировка препарата составляла у различных пациентов от 900 до 1800 мг в сутки. В целом длительность терапии составила от 2 до 8 недель при длительности наблюдения (включая период приема препарата) до 12 недель. Следует заметить, что у троих пациентов в начале и на протяжении исследования было зафиксировано небольшое снижение клиренса креатинина (от 63 до 71 ммоль/л), однако не потребовавшее коррекции суточной дозировки препарата.

За время исследования были проведены повторные анкетирования по опроснику DN4 совместно с анализом интенсивности болевого синдрома по ВАШ в начале терапии, на 3-и сутки, через 2, 4, 8 недель, а также через 4 недели после окончания лечения.

Результаты исследования

Демографические показатели, а также данные анамнеза пациентов представлены в *таблице 1*.

Динамика болевого синдрома на фоне терапии Габапентином-СЗ представлена в *таблице 2*.

На основании оценки интенсивности боли по ВАШ уже на 3-и сутки была выявлена тенденция к снижению

боли (хотя и не достигавшая степени достоверности). Через 14 дней зафиксирована уже достоверная положительная динамика в виде снижения болевого синдрома в разной степени у 100 % процентов пациентов, при этом следует отметить, что у двоих пациентов болевой синдром регрессировал полностью, в связи с чем они прекратили дальнейший прием препарата и выбыли из исследования. В дальнейшем показатели этих пациентов не учитывались. Через 4 недели интенсивность боли у остальной группы пациентов ($n = 45$) достоверно снизилась в среднем более чем в два раза, а через 8 недель – более чем в пять раз.

В таблице 3 приведены данные о динамике нейропатических симптомов до и после лечения. Для повышения достоверности исключены двое пациентов, выбывших в начале исследования.

Отмечалось достоверное снижение большинства проявлений нейропатической боли. Средний балл по опроснику DN 4 до начала лечения составлял $7,76 \pm 1,42$, к концу терапии – $4,51 \pm 0,73$ ($p < 0,05$).

Таблица 1
Данные анамнеза пациентов с алкогольной полинейропатией

Показатель	Среднее значение
Возраст (лет)	$50,76 \pm 15,72$
Мужчины	31
Женщины	16
Длительность хронического употребления алкоголя (анамнез, мес)	$21,54 \pm 7,22$
Срок с момента зафиксированного дебюта алкогольной полинейропатии (анамнез, мес)	$11,31 \pm 5,72$
Длительность болевого синдрома (мес)	$9,73 \pm 4,19$

Таблица 2
Динамика интенсивности болевого синдрома (по ВАШ, баллы, $M \pm m$)

До начала лечения ($n = 47$)	$8,14 \pm 0,41$
Через 3 дня ($n = 47$)	$7,72 \pm 0,44$
Конец 2-й недели ($n = 45$)	$5,11 \pm 0,22^*$
Конец 4-й недели ($n = 45$)	$3,91 \pm 0,30^*$
Конец 8 недели ($n = 45$)	$1,44 \pm 0,14^*$
Через 12 недель (через 4 недели после окончания курса терапии) ($n = 45$)	$1,64 \pm 0,08^*$

Примечание: * – $p \leq 0,05$ при сравнении показателя в динамике с результатами до лечения.

Таблица 3
Динамика характеристик боли по опроснику DN 4 до и после лечения, $n = 45$

Симптом	До лечения, абс. (%)	После лечения, абс. (%)
Ощущение жжения	44 (98)	11 (24*)
Ощущение холода	14 (31)	6 (13)
Ощущения ударов током	34 (76)	12 (27*)
Пощипывание	41 (91)	26 (58*)
Покалывание	41 (91)	32 (71*)
Онемение	18 (40)	10 (22)
Зуд	29 (64)	11 (24*)
Пониженная чувствительность	К прикосновению	44 (98)
	К покалыванию	43 (96)
Аллодиния	41 (91)	11 (24*)

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

Обсуждение

Проведенное исследование показало высокую эффективность Габапентина-СЗ (НАО «Северная Звезда», Россия) при лечении боли у пациентов с алкогольной полинейропатией. Достоверное улучшение отмечалось уже через 14 дней терапии. В результате терапии получено уменьшение большинства основных клинических проявлений нейропатической боли. В наибольшей степени после прохождения курса терапии уменьшились ощущение жжения и явления аллодинии, которые фиксировались у большинства пациентов в дебюте. При этом негативные симптомы, связанные с полинейропатией, прежде всего гипестезия, ожидаемо сохранялись.

За время наблюдения у пациентов были зафиксированы побочные эффекты преимущественно в виде несистемного головокружения и сонливости (23 [51 %] и 13 [29 %] соответственно), которые в большинстве случаев значимо регрессировали к концу исследования и не потребовали отмены препарата, что говорит о хорошей переносимости препарата и его безопасности при лечении нейропатического болевого синдрома. Контроль лабораторных показателей не выявил отрицательной динамики на фоне приема препарата. Также было отмечено, что пациентам не потребовалось продление курса лечения в связи с относительно быстрым и достаточно полным регрессом болевого синдрома, контрольная оценка после окончания терапии не выявила достоверного нарастания интенсивности боли.

Список литературы / References

1. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. 3-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2016. 480 с. Levin O.S. Polyneuropathies: Clinical Guide. 3rd ed., rev. and additional M.: Medical Information Agency; 2016. 480 p.
2. Полякова В.И. Особенности выявления, течения, терапии и прогноза токсической аксональной сенсомоторной полинейропатии. Вселенная мозга. 2020; № 3: 22–24. Polyakova V.I. Features of detection, course, treatment and prognosis of toxic axonal sensorimotor polyneuropathy. Universe of the Brain. 2020; No. 3: 22–24.
3. Курушина О.В., Барулин А.Е., Черноволонко Е.П. Алкогольная полинейропатия: пути диагностики и терапии. Медицинский совет. 2019; № 1. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2019-1-58-63> Kurushina O.V., Barulin A.E., Chernovolenco E.P. Alcoholic polyneuropathy: Ways of diagnosis and therapy. Medical Council. 2019; No. 1. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2019-1-58-63>
4. Пизова Н.В. Основные метаболические и токсические полинейропатии в клинической практике. Медицинский совет. 2021 (19): 134–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2021-19-134-146> Pizova N.V. Basic metabolic and toxic polyneuropathies in clinical practice. Medical Council. 2021 (19): 134–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2021-19-134-146>
5. Старых Е.В., Соколова Л.П. Неврологические проявления алкоголизма. Нервные болезни. 2022; № 4: 19–25. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12931> Starykh E.V., Sokolova L.P. Neurological manifestations of alcoholism. Nervous diseases. 2022; No. 4: 19–25. <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12931>
6. Леонович А.Л., Шалькевич Л.В., Кудлач А.И. Современные особенности течения неврологических осложнений хронического алкоголизма. Международный неврологический журнал. 2016; № 6 (84): 70–77. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.6.84.2016.83123> Leonovich A.L., Shalkevich L.V., Kudlach A.I. Modern features of the development of neurological complications of chronic alcoholism. International Journal of Neurology. 2016; No. 6 (84): 70–77. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.6.84.2016.83123>
7. Зиновьева О.Е., Ващенко Н.В., Мозговая О.Е., Янакаева Т.А., Емельянова А.Ю. Поражение нервной системы при алкогольной болезни. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11: 83–88. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-83-88> Zinovieva O.E., Vashchenko N.V., Mozgovaya O.E., Yanakaeva T.A., Emelyanova A. Yu. Damage to the nervous system due to alcoholism. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2019; 11: 83–88. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-25-83-88>
8. Левин О.С. Общие подходы к лечению полиневропатий. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2018; № 1: 4–12. Levin O.S. General approaches to the treatment of polyneuropathies. Modern therapy in psychiatry and neurology. 2018; No. 1: 4–12.
9. Бельская Г.Н., Сахарова Е.А. Алкогольная полиневропатия. Клинические формы и патогенетически обоснованные подходы к терапии. Медицинский совет. 2021 (10): 94–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2021-10-94-99>

- Belskaya G. N., Sakharova E. A. Alcoholic polyneuropathy. Clinical forms and pathogenetically based approaches to therapy. Medical Council. 2021; (10): 94–99. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2021-10-94-99>
10. Левин О. С., Никитина А. Ю., Чимагомедова А. Ш. Современные принципы диагностики и лечения полиневропатий. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2021; № 3–4: 46–55.
Levin O. S., Nikitina A. Yu., Chimagomedova A. Sh. Modern principles of diagnosis and treatment of polyneuropathies. Modern Therapy in Psychiatry and Neurology. 2021; No. 3–4: 46–55.
11. Julian T, Glasgow N, Syeed R, Zis P. Alcohol-related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2019 Dec; 266 (12): 2907–2919. DOI: 10.1007/s00415-018-9123-1. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30467601; PMCID: PMC6851213.
12. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: Possible mechanisms and future treatment possibilities. Br J Clin Pharmacol. 2012 Mar; 73 (3): 348–62. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04111.x. PMID: 21988193; PMCID: PMC3370340.
13. Dudek I, Hajduga D, Sienko C, Maani A, Sitarz E, Sitarz M, et al. Alcohol-Induced Neuropathy in Chronic Alcoholism: Causes, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Options. Current Pathobiology Reports. 2020 Oct 23. 8: 87–97.

Статья поступила / Received 02.11.23
Получена после рецензирования / Revised 22.11.23
Принята к публикации / Accepted 23.11.23

Сведения об авторах

Гусев Вадим Веньялович, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики¹, в.н.с. лаборатории нейротехнологий². ORCID: 0000-0003-2232-7074

Зайцева Ольга Владимировна, ординатор кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики¹. ORCID: 0000-0001-7079-8810

Львова Ольга Александровна, д.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории внутриутробного программирования ЦНИЛ¹, в.н.с. лаборатории нейротехнологий². ORCID: 0000-0002-2280-3096

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

²ФГАУ ВО «Уральский государственный федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Екатеринбург

Автор для переписки: Гусев Вадим Веньялович. E-mail: gusev_vadim@inbox.ru

About authors

Gusev Vadim V., PhD Med, assistant at Dept of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics¹, senior researcher at Neurotechnology Laboratory². ORCID: 0000-0003-2232-7074

Zaitseva Olga V., resident at Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics¹. ORCID: 0000-0001-7079-8810

Lvova Olga A., DM Sci (habil.), associate professor, senior researcher at Laboratory of Intrauterine Programming of Central Research Laboratory¹, senior researcher at Neurotechnology Laboratory². ORCID: 0000-0002-2280-3096

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²Ural Federal University n.a. the First President of Russia B.N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia

Corresponding author: Gusev Vadim V. E-mail: gusev_vadim@inbox.ru

Для цитирования: Гусев В. В., Зайцева О. В., Львова О. А. Эффективность применения габапентина в лечении боли у пациентов с алкогольной полинейропатией. Медицинский алфавит. 2023; (33): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-33-20-24>

For citation: Gusev V. V., Zaitseva O. V., Lvova O. A. Effectiveness of gabapentin in treatment of pain in patients with alcoholic polyneuropathy. Medical alphabet. 2023; (33): 20–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-33-20-24>



DOI: 10.33667/2078-5631-2023-33-24-27

Анализ факторов риска и последствий гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у новорожденных

А. М. Морозов¹, Т. В. Сорокикова¹, К. А. Алексанян¹, К. Г. Салманова², А. Н. Пичугова¹

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

²ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

РЕЗЮМЕ

Перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) представляет собой в настоящее время актуальную проблему в структуре неонатальной патологии и приводит к развитию различных неврологических осложнений, инвалидизации и смертности.

Цель. Выявить факторы риска, способствующие перинатальному гипоксически-ишемическому поражению ЦНС III степени у новорожденных, изучить результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты. В ходе настоящего исследования было выявлено, что у большинства детей из основной группы ведущими синдромами при рождении были синдром угнетения и синдром мышечной гипотонии. Из экстрагенитальных патологий наибольший удельный вес занимали перенесенные во время беременности и родов инфекционные заболевания различной этиологии. Среди осложнений беременности у матерей основной группы чаще всего были зарегистрированы анемии, патологии плодного пузыря и преждевременные разрывы плодных оболочек. При проведении нейросонографии наиболее часто визуализировались субэпидимальные кисты, признаки церебральной ишемии и вентрикуломегалии.

Выводы. В ходе исследования было установлено, что главными факторами риска развития гипоксически-ишемического поражения ЦНС являлись осложнения беременности и инфекционные заболевания различной этиологии, перенесенные во время беременности и родов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоксически-ишемическое поражение, поражение ЦНС, неонатальная патология.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of risk factors and hypoxic-ischemic damage consequences to central nervous system in newborns

А. М. Morozov¹, Т. В. Sorokovikova¹, К. А. Aleksanyan¹, К. Г. Salmanova², А. Н. Pichugova¹

¹Tver State Medical University, Tver, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia n.a. Patrice Lumumba, Moscow, Russia