УДК 616.379-008.64:616.8-047.37
DOI: HTTPS://DOI.ORG/10.24026/1818-1384.3(59).2017.110884

У ПОШУКАХ ОПТИМАЛЬНОГО ПОЄДНАННЯ: КОМБІНОВАНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ БОЛЬОВОЇ ФОРМИ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕВРОПАТІЇ

С.О. Дубров[1], С.О. Тарасенко[2]
[1]Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
[2]Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

ВСТУП

Периферична невропатія – поширене хронічне ускладнення цукрового діабету (ЦД), яке діагностується у кожного другого пацієнта з тривалим анамнезом хвороби [1]. У 16-26% хворих на ЦД розвивається больова форма діабетичної периферичної невропатії (ДПН), яка характеризується постійними виснажливими больовими відчуттями, негативними й позитивними сенсорними феноменами, як правило в нижніх кінцівках [2, 3]. Біль, дискомфорт та порушення чутливості чинять значний негативний вплив на працездатність, сон та інші аспекти життєдіяльності, знижуючи якість життя хворих на діабет, а також підвищують ризик розвитку тривожних та депресивних розладів [2-4].

Першим кроком у лікуванні пацієнтів із ДПН має бути досягнення та підтримання контролю глікемії, проте при больовій формі невропатії цього не достатньо для полегшення стану хворих [1]. Системна фармакотерапія – основний компонент мультимодального лікування больової форми ДПН, зважаючи на легкість та зручність перорального прийому ліків та можливість впливу одразу не декілька рівнів формування больового сприйняття у центральній нервовій системі (ЦНС). Досить великий арсенал засобів, які застосовуються для полегшення невропатичного болю при ДПН, включає препарати різних фармакологічних класів із властивостями модуляторів центральних механізмів передачі та сприйняття больових стимулів. До сучасних європейських та американських настанов з лікування больової ДПН [5, 6] увійшли деякі антиконвульсанти (габапентин, прегабалін), інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (дулоксетин, венлафаксин), трициклічні антидепресанти (амітриптилін, нортриптилін), а також наркотичні аналгетики як останній ступінь знеболення. Обмежені докази ефективності та безпеки існують для інших антиконвульсантів, таких як ламотриджин, карбамазепін, окскарбазепін, вальпроати, топірамат, лакосамід [7].

Лише два препарати – дулоксетин та прегабалін – схвалені Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) та Європейською фармацевтичною агенцією (EMA) для лікування невропатичного болю в пацієнтів із ЦД [8].

Оскільки практично всі наявні засоби терапії ДПН характеризуються дозозалежними побічними ефектами, які обмежують титрування дози до ефективної терапевтичної, тривають пошуки оптимального варіанту комбінованої терапії. Окрім зворотних побічних явищ, таких як седація, які минають після зниження дози або відміни препарату (типово для габапентиноїдів), деякі засоби у високих дозах можуть викликати катастрофічні наслідки, наприклад, залежність від наркотичних аналгетиків, фатальна гепатотоксичність або шлунково-кишкові кровотечі унаслідок безконтрольного тривалого прийому нестероїдних протизапальних препаратів [9].

Раціональність застосування в амбулаторній соматичній практиці деяких засобів із виразними психотропними ефектами та великим спектром побічних дій, таких як трициклічні антидепресанти та нейролептики, викликає серйозні сумніви щодо безпеки при тривалому прийомі без лікарського контролю. Наркотичні аналгетики, використання

Дубров Сергій Олександрович, д. мед. н., професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії; ORCID: orcid.org/0000-0002-2471-3377; Тарасенко Сергій Олександрович, лікар-анестезіолог відділення анестезіології та інтенсивної терапії, E-mail: starasenko1@gmail.com; ORCID: orcid.org/0000-0001-9970-4574

яких для полегшення неонкологічного болю є нормальною практикою в США та Західній Європі, практично не застосовуються з цією метою в інших країнах, зокрема і в Україні. Натомість безпека та сприятливий профіль побічних ефектів у терапевтичному діапазоні доз найбільшою мірою доведені для габапентиноїдів та антидепресантів класу інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну [9].

Теоретично комбінована терапія препаратами з різними механізмами дії дає змогу знизити дозу кожного з компонентів і уникнути побічних ефектів, але ефективність такого підходу, а отже його практична прийнятність, має бути перевірена методами доказової медицини. На жаль, докази ефективності комбінованої терапії не встигають за практикою, в якій панує поліпрагмазія. Так, за даними ретроспективного британського дослідження більш як 50% пацієнтів з невропатичним болем приймають два та більше аналгетика [10], при тому, що ефективність та безпечність більшості комбінацій не доведені [9].

Докази ефективності та безпеки комбінованої терапії

На сьогоднішній день проведено небагато досліджень комбінованої терапії болю при ДПН із суперечливими результатами. В той час як одні дослідження вказують на позитивне співвідношення користь/ризик для деяких комбінацій, зокрема трициклічного антидепресанту з опіатом [11], габапентину з опіатом [12], габапентину з ТЦА [13], у інших не виявили переваг, і навіть спостерігали більше шкоди, ніж користі, наприклад, від комбінації амітриптиліну з флуфеназином [14].

До кокранівського систематичного огляду включено 21 дослідження комбінованої терапії невропатичного болю [15]. У них вивчалися наступні комбінації:

- опіат із габапентином або прегабаліном – 4 дослідження, 578 учасників;
- опіат із ТЦА – 2 дослідження, 77 учасників;
- габапентин із нортриптиліном – одне дослідження, 56 учасників;
- габапентин із альфа-ліпоєвою кислотою – одне дослідження, 120 учасників;
- флуфеназин із ТЦА – три дослідження, 90 учасників;
- блокатор N-метил-D-аспартатних рецепторів з препаратами інших класів – три дослідження, 90 учасників;
- комбінації різних засобів місцевої дії – 5 досліджень, 604 пацієнти;
- трамадол з ацетамінофеном – одне дослідження, 313 пацієнтів;
- блокатор холецистокініну (L-365, 260) із морфіном – одне дослідження, 44 учасники.

Проведення мета-аналізу було можливим лише для одного порівняння – габапентин + опіат проти монотерапії габапентином (386 пацієнтів з двох досліджень). Мета-аналіз виявив помірну перевагу комбінованої терапії, проте вища ефективність досягалася ціною збільшення частоти побічних ефектів. Загалом автори систематичного огляду дійшли висновку про недостатню кількість та якість доказів, щоб рекомендувати будь-яку комбінацію ліків для лікування невропатичного болю замість монотерапії [15].

Протягом 5 років після цього мета-аналізу було опубліковано ще кілька досліджень комбінованої терапії. Окреслилося два напрямки пошуку: 1) комбінування двох психотропних модуляторів болю (наприклад, прегабалін і дулоксетин); 2) комбінування двох або більше препаратів, з яких один – ліганд α-2-δ субодиниці потенціал-залежних кальцієвих каналів (прегабалін або габапентин), а інші не відносяться до психотропних засобів та мають альтернативні механізми впливу на патогенез ДПН, такі як альфа-ліпоєва кислота, вітаміни групи В, нейропротектори та стимулятори тканинної репарації біологічного походження тощо.

В режимі монотерапії дулоксетин у дозі 60 мг на день або прегабалін у дозі 300 мг на день забезпечують суттєве полегшення болю приблизно в 40% пацієнтів, яким вони призначаються [16-18]. Різні, але потенційно комплементарні механізми дії прегабаліна і дулоксетина можуть забезпечувати вищу клінічну ефективність у комбінації порівняно зі збільшенням дози монотерапії. Ця гіпотеза була покладена в основу міжнародного рандомізованого подвійного сліпого дослідження COMBO-DN [19]. Пацієнти з больовою ДПН (n=804), які не дали терапевтичної відповіді на прегабалін в дозі 300 мг на добу або дулоксетин в дозі 60 мг на добу, були рандомізовані для отримання комбінованої терапії прегабаліном та дулоксетином (300 та 60 мг на добу відповідно) або монотерапії цими препаратами в більш високих дозах (600 і 120 мг на добу відповідно). В результаті за 6 тижнів між групами комбінованої терапії та збільшення доз монотерапії не було отримано статистично достовірних відмінностей за первинною кінцевою точкою –

динамікою болю, оціненою за короткою версією опитувальника BPI-MSF (Brief Pain Inventory Modified Short Form): -2,35 та -2,16 балу відповідно; P=0,370. За більшістю вторинних кінцевих точок групи також не відрізнялися, хоча всі тенденції були на користь комбінованої терапії. Наприклад, про зменшення болю на 50% та більше від початкової оцінки повідомили 52,1% пацієнтів групи комбінованої терапії та 39,3% учасників, яким підвищували дозу монотерапії (відмінності не достовірні, P=0,068). Обидва препарати та їхня комбінація добре переносилися пацієнтами. Автори зробили висновок, що комбінована терапія прегабаліном та дулоксетином є безпечною та ефективною [19].

Згідно з сучасними уявленнями про патофізіологію ДПН, це ускладнення ЦД розглядається як результат оксидантного стресу, надмірного утворення глікованих білків унаслідок хронічної гіперглікемії та активації поліолового шляху метаболізму вуглеводів. Усі перераховані метаболічні порушення викликають мікроваскулярну дисфункцію (ушкодження vasa nervorum) та зрештою – дисфункцію периферичних нервів [20]. Тому деякі науковці відстоюють думку про недостатність симптоматичного лікування невропатичного болю при ДПН, і пропонують досліджувати комбіновану терапію з використанням препаратів метаболічної та антиоксидантної дії [21]. У контрольованих дослідженнях при ДПН вивчалися вітаміни групи В (зокрема метилкобаламін [22]) та альфа-ліпоєва кислота [21].

У відкритому рандомізованому 12-тижневому дослідженні вивчали комбінацію 750 мкг метилкобаламіну (вітаміну В12), 100 мг α-ліпоєвої кислоти та 75 мг прегабаліну в порівнянні з монотерапією прегабаліном у пацієнтів з ДПН. Достовірне зменшення больового синдрому за цифровою аналоговою шкалою та покращення сну відзначено в обох групах. Також в обох групах достовірно покращилися об'єктивні параметри функції уражених нервів за даними електронейроміографії, проте малий розмір вибірки (n=30) не дав змоги виявити статистично значущі відмінності між групами [20].

Gilron та співавтори [23] зазначають, що сфера клінічних випробувань та порівнянь аналгетичних комбінацій залишається поза увагою фармацевтичної індустрії, а тому потребує альтернативних публічних джерел фінансування. Автори розробили та опублікували цього року протокол нового рандомізованого подвійного сліпого дослідження з незалежним від фармацевтичних компаній фінансуванням, в якому планується порівняти ефективність та безпечність комбінованої терапії невропатичного болю прегабаліном та альфа-ліпоєвою кислотою.

Автори обгрунтовують перспективність вивчення саме цієї комбінації з п'яти позицій:

1) існують докази високої якості щодо ефективності прегабаліну [24] та альфа-ліпоєвої кислоти [21] у режимі монотерапії;

2) АЛК – доступний, поширений та наразі єдиний неседативний системний засіб терапії ДПН з доказами клінічної ефективності;

3) прегабалін, окрім зменшення інтенсивності невропатичного болю, також покращує сон та зменшує тривожність, що актуально для психічної сфери пацієнтів із хронічними захворюваннями, такими як ДПН [16];

4) прегабалін та АЛК мають комплементарні механізми дії, що дозволяє очікувати синергічний ефект комбінації;

5) профілі побічних ефектів прегабаліну та АЛК відрізняються, тому в комбінації не відбудеться їхнього взаємного посилення.

Поєднання седативного та неседативного препаратів – новий підхід для покращення переносимості тривалої терапії ДПН, особливо в соціально активних пацієнтів. Прегабалін блокує α-2-δ субодиницю потенціал-залежних кальцієвих каналів на мембранах нейронів, завдяки чому запобігає входу в клітини іонів кальцію і вивільненню нейротрансміттерів збудження (глутамату, норадреналіну, субстанції Р). Завдяки цьому припиняється циркуляція больового сигналу в структурах центральної нервової системи, зокрема це доведено на рівні сенсорних клітин задніх рогів спинного мозку (пригнічення механізму центральної сенситизації) [25].

За результатами мета-аналізу 19 досліджень (7003 пацієнтів) кількість пацієнтів, яким необхідно призначити прегабалін для зменшення болю на 50% у одному випадку (показник NNT), становить 5,0. Найчастішими побічними ефектами в дозі 600 мг/день є седація (15%-25%) та запаморочення (27%-46%). Як правило, ці явища припиняються самостійно в межах 1-2 тижнів або після зменшення дози та не стають причиною повної відміни препарату [16].

АЛК відома перш за все своїми антиоксидантними властивостями [26]. Точний механізм її впливу

на патогенез ДПН не вивчено, але на моделях стрептозотоцин-індукованого діабету АЛК покращувала кровопостачання нервів, зменшувала оксидантний стрес та покращувала проведення по дистальних нервових волокнах [27]. Пізніше було встановлено, що АЛК знижує ноцицептивну чутливість шляхом пригнічення кальцієвих каналів Т-типу (високопорогових) [28], на відміну від прегабаліну, який інгібує кальцієві канали N-типу (низькопорогові) [25, 29]. Цим пояснюється синергічний вплив двох препаратів на механізми центральної сенситизації до больових стимулів.

Як мінімум 16 досліджень за участі 1320 пацієнтів підтвердили терапевтичну ефективність АЛК щодо больової форми ДПН [30]. Показник NNT для АЛК за даними мета-аналізу становить 6,3 [21].

Оскільки АЛК є ендогенним кофактором ферментів енергетичного обміну в мітохондріях, їй не властиві побічні ефекти синтетичних препаратів. Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту, такі як нудота, блювання, повідомлялися в дослідженнях, що вивчали дози АЛК 1200 мг на добу та більше [31]. Також мали місце рідкісні випадки гіпоглікемії у пацієнтів з ЦД. Проте в дослідженні безпеки АЛК в дозах 900 мг/день протягом 6 тижнів, а потім 1200 мг на день ще 6 тижнів, у поєднанні з пероральними цукрознижувальними засобами (метформіном, похідними сульфонілсечовини, глітазонами) та інсулінотерапією у хворих на ЦД 2 типу не спостерігалося серйозних побічних явищ чи відхилень біохімічних показників крові [32].

Задачею подвійного сліпого рандомізованого перехресного дослідження, яке планується на базі клінічного центру Providence Care Centre (м. Кінгстон, Канада), є порівняння комбінації прегабаліну з АЛК та монотерапії кожним із препаратів у пацієнтів з периферичною невропатією [23]. Перехресний дизайн передбачає послідовне призначення трьох режимів терапії по 6 тижнів кожен в одній і тій самій когорті хворих через проміжки часу, достатні для «вимивання» препаратів з крові. Дозу препаратів планується титрувати до досягнення максимальної переносимої, але не більше ніж 1800 мг на день АЛК і 450 мг на день прегабаліну. Зважаючи на достатні докази ефективності монотерапії прегабаліном та АЛК, у цьому дослідженні не набирається група плацебо. Запланована тривалість дослідження – 18 міс.

Первинним критерієм ефективності є середня оцінка інтенсивності болю за числовою рейтинговою шкалою від 0 до 10 за підсумками кожного періоду терапії у максимально переносимих дозах. Вторинні критерії ефективності – оцінки за больовим опитувальником МакГілла, іншими опитувальниками болю, шкалами депресії та тривоги Бека, оцінки якості життя за коротким опитувальником SF-36. Набір пацієнтів починається з 1 вересня 2017 року. Наразі це перше ретельно сплановане дослідження комбінованої терапії невропатичного болю антиконвульсантом та препаратом метаболічної дії (реєстраційний номер дослідження: ISRCTN14577546).

Комбінована терапія в рекомендаціях

Експертні настанови поки що орієнтують на монотерапію ДПН, посилаючись на недостатню кількість доказів ефективності та безпеки комбінованих варіантів лікування. Так, Національний інститут клінічного вдосконалення Великої Британії [33] рекомендує при усіх різновидах невропатичного болю (окрім невралгії трійчастого нерва, для якої є специфічні рекомендації) призначати в якості стартової терапії один із чотирьох препаратів першої лінії вибору – амітриптилін, дулоксетин, габапентин або прегабалін. Якщо стартова терапія не ефективна або пацієнт погано її переносить, рекомендовано переходити на інший препарат першої лінії вибору, за неефективності другого – змінювати його на третій.

У нових настановах Американської діабетичної асоціації вказано, що комбінована терапія, включаючи комбінації з опіатами, може забезпечити ефективне лікування діабетичного невропатичного болю при застосуванні нижчих доз [6]. Комбінація з двох препаратів першої лінії вибору (прегабалін або габапентин, дулоксетин або венлафаксин, нортриптилін або дезипрамін) рекомендується при недостатній ефективності стартової монотерапії. І лише за неефективності терапії двома модуляторами болю слід розглядати комбінацію, що містить наркотичні аналгетики – трамадол або тапентадол. Ця рекомендація базується на вищезгаданих дослідженнях комбінації прегабаліну з дулоксетином [19] та кокранівському мета-аналізі [15].

У настановах Європейської федерації неврологічних товариств з лікування невропатичного болю [5] в розділі терапії периферичних невропатій зазначається високий рівень доказів лише для двох комбінацій – ТЦА з габапентином та габапентин з опіатними аналгетиками.

ВИСНОВКИ

Недостатня кількість якісних клінічних досліджень поки що не дозволяє сформулювати чіткі рекомендації щодо комбінованої терапії больової форми ДПН. Разом з тим, невдоволеність лікарів і пацієнтів результатами монотерапії спонукає до пошуку нових комбінацій з оптимальним співвідношенням ефективності та переносимості. Враховуючи обмежену доказову базу щодо методів фармакотерапії ДПН, раціональним вбачається подальше дослідження в комбінаціях лише тих представників окремих класів, які мають найбільше доказів ефективності та безпеки, найкращі показники NNT і відповідні схвалення регуляторних органів. До таких препаратів наразі віднесені ліганди α-2-δ субодиниці потенціал-залежних кальцієвих каналів прегабалін та габапентин, інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну дулоксетин, а також антиоксидант альфа-ліпоєва кислота. Комбінація прегабаліну з дулоксетином не продемонструвала переконливих переваг перед тактикою підвищення дози кожного з препаратів у режимі монотерапії, хоча не поступалася у ефективності та безпечності. Перспективною є комбінація прегабаліну з альфа-ліпоєвою кислотою, яка наразі вивчається у контрольованому клінічному дослідженні.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Tesfaye S, Selvarajah D.* Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Metab Res Rev 2012;28:8–14.
2. *Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A.* The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2006;29:1518–22.
3. *Vinik A.* The approach to the management of the patient with neuropathic pain. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4802–11].
4. *Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B.* Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. J Pain Symptom Manage. 2005;30:374–85.
5. *Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T,* European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113–23.
6. *Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL,* et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Jan;40(1):136-154. Diabetes Care 2017;40:136–154.
7. *Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS.* The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. PAIN 2010;150:573–81.
8. *Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup S, Perkins B, Baconja M, Vinik A, Boulton A,* on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:629–38.
9. *Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S,* et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015 Feb; 14(2): 162–173.
10. *Berger A, Sadosky A, Dukes E, Edelsberg J, Oster G.* Clinical characteristics and patterns of healthcare utilization in patients with painful neuropathic disorders in UK general practice: a retrospective cohort study. BMC Neurol. 2012 Mar 06; 12: 8.
11. *Gilron I, Tu D, Holden RR, Jackson AC, DuMerton-Shore D.* Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. Pain. 2015 Aug; 156(8): 1440–1448.
12. *Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL.* Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med. 2005 Mar 31; 352(13): 1324–1334.
13. *Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL.* Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. Lancet. 2009 Oct 10; 374(9697): 1252–1261.
14. *Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN.* Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. Clin J Pain. 2000 Sep; 16(3): 188–192.
15. *Chaparro L, Wiffen P, Moore R, Gilron I.* Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jul 11;(7):CD008943.
16. *Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ.* Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009:CD007076. http:// dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007076.

pub2.
17. *Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, Robinson MJ.* Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. Pain Med. 2007; 8: 397–409.
18. *Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore R.* Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. BMC Neurol. 2008; 66: 29.
19. *Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A,* et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"–a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain. 2013 Dec;154(12): 2616–2625.
20. *Vasudevan D, Naik MM, Mukaddam QI.* Efficacy and safety of methylcobalamin, alpha lipoic acid and pregabalin combination versus pregabalin monotherapy in improving pain and nerve conduction velocity in type 2 diabetes associated impaired peripheral neuropathic condition. [MAINTAIN]: Results of a pilot study. Ann Indian Acad Neurol. 2014 Jan; 17(1): 19–24.
21. *Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. 2004 Feb; 21(2): 114–121.
22. *Akaike A, Tamura Y, Sato Y, Yokota T.* Protective effects of a vitamin B12 analogue, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. Eur J Pharmacol. 1993; 241: 1–6.
23. *Gilron I, Tu D, Holden R,* et al. Pain Improvement With Novel Combination Analgesic Regimens (PAIN-CARE): Randomized Controlled Trial ProtocolJMIR Res Protoc. 2017 Jun; 6(6): e111. Published online 2017 Jun 8. doi: 10.2196/resprot.7493
24. *Zhang SS, Wu Z, Zhang LC, Zhang Z, Chen RP, Huang YH, Chen H.* Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand. 2015 Feb; 59(2): 147–159.
25. *Patel R, Dickenson AH.* Mechanisms of the gabapentinoids and a2d-1 calcium channel subunit in neuropathic pain. Pharma Res Per. 4(2), 2016, e00205, doi: 10.1002/prp2.205.
26. *Packer L, Witt EH, Tritschler HJ.* Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radic Biol Med. 1995 Aug; 19(2): 227–250.
27. *Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler H, Low PA.* Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1995 Aug; 18(8): 1160–1167.
28. *Lee WY, Orestes P, Latham J, Naik AK, Nelson MT, Vitko I, Perez-Reyes E, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM.* Molecular mechanisms of lipoic acid modulation of T-type calcium channels in pain pathway. J Neurosci. 2009 Jul 29; 29(30): 9500–9509.
29. *Toth C.* Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. Ther Adv Drug Saf. 2014; 5(1): 38–56.
30. *Han T, Bai J, Liu W, Hu Y.* A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. Eur J Endocrinol. 2012 Oct; 167(4): 465–471.
31. *Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, Lynch B.* Long-term safety of alpha-lipoic acid (ALA) consumption: A 2-year study. Regul Toxicol Pharmacol. 2006; 46: 193–201.
32. *Evans JL, Heymann CJ, Goldfine ID, Gavin LA.* Pharmacokinetics, tolerability, and fructosamine-lowering effect of a novel, controlled release formulation of alpha-lipoic acid. Endocr Pract. 2002; 8: 29–35.
33. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. [Internet]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg173

РЕЗЮМЕ

У пошуках оптимального поєднання: комбінована фармакотерапія больової форми діабетичної невропатії

С.О. Дубров, С.О. Тарасенко

В огляді проаналізована доказова база щодо комбінованої фармакотерапії больової форми діабетичної периферичної невропатії (ДПН). Важливість досліджень у цьому напрямку зумовлена невисокими показниками терапевтичної відповіді на монотерапію та побічними ефектами, які ускладнюють титрування дози та обмежують тривалість лікування. Досліджувалися комбінації препаратів різних класів, які мають властивості модуляторів центральних механізмів ноцицептивної відповіді – антиконвульсантів (габапентин, прегабалін), інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (дулоксетин, венлафаксин), трициклічних антидепресантів (ТЦА: амітриптилін, нортриптилін), а також наркотичних аналгетиків. Проте достатні докази є лише для

кількох поєднань, таких як ТЦА з габапентином та габапентин з опіатним аналгетиком. Комбінація прегабаліну з дулоксетином не продемонструвала переконливих переваг перед тактикою підвищення дози кожного з препаратів у режимі монотерапії, хоча не поступалася у ефективності та безпечності. З точки зору синергії механізмів дії та уникнення сумації побічних ефектів перспективними є комбінації модуляторів центральних шляхів сприйняття болю, таких як ліганди α-2-δ субодиниці потенціал-залежних кальцієвих каналів, з препаратами антиоксидантної та метаболічної дії. Прегабілін та альфа-ліпоєва кислота (АЛК) мають докази високої якості щодо ефективності у лікуванні ДПН в режимі монотерапії. АЛК – доступний, поширений та поки що єдиний неседативний засіб терапії невропатичного болю, який ретельно вивчено. Прегабалін має найкращий показник NNT (в середньому 5,0) при лікуванні больової ДПН, і крім того, покращує сон, настрій, запобігає розвитку тривожного розладу. Профілі побічних ефектів відрізняються, отже поєднання прегабаліну з АЛК не погіршить загальну безпеку та переносимість терапії. Комбінація прегабаліну з альфа-ліпоєвою кислотою наразі вивчається у контрольованому клінічному дослідженні (ISRCTN14577546).

Ключові слова: діабетична периферична невропатія, біль, комбінована терапія, прегабалін, альфа-ліпоєва кислота.

РЕЗЮМЕ

В поисках оптимального сочетания: комбинированная фармакотерапия болевой формы диабетической невропатии

С.А. Дубров, С.А. Тарасенко

В обзоре проанализирована доказательная база комбинированной фармакотерапии болевой формы диабетической периферической нейропатии (ДПН). Важность исследований в этом направлении обусловлена невысокими показателями терапевтического ответа на монотерапию и побочными эффектами, которые осложняют титрацию дозы и ограничивают длительность лечения. Изучались комбинации препаратов разных классов, обладающих свойствами модуляторов центральных механизмов ноцицептивного ответа – антиконвульсантов (габапентин, прегабалин), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин), трициклических антидепрессантов (ТЦА: амитриптилин, нортриптилин), а также наркотических аналгетиков. Однако достаточные доказательства получены только для некоторых сочетаний, таких как ТЦА и габапентин, габапентин и опиатный аналгетик. Комбинация прегабалина с дулоксетином не продемонстрировала убедительных преимуществ перед тактикой повышения дозы каждого из препаратов в режиме монотерапии, хотя не уступала по эффективности и безопасности. С точки зрения синергии механизмов действия и избегания суммации побочных эффектов перспективными являются комбинации модуляторов центральных путей восприятия боли, таких как лиганды α-2-δ субъединиц потенциал-зависимых кальциевых каналов, с препаратами антиоксидантного и метаболического действия. Прегабалин и альфа-липоевая кислота (АЛК) имеют доказательства высокого качества относительно эффективности в лечении ДПН в режиме монотерапии. АЛК – доступное, распространенное и пока единственное неседативное средство терапии нейропатической боли, которое было тщательно изучено. Прегабалин обеспечивает лучший показатель NNT (в среднем 5,0) при лечении болевой ДПН, и кроме того, улучшает сон, настроение и предотвращает тревожное расстройство. Профили побочных эффектов отличаются, поэтому сочетание прегабалина с АЛК не ухудшит общую безопасность и переносимость терапии. Комбинация прегабалина с АЛК в настоящее время изучается в контролированном клиническом исследовании (ISRCTN14577546).

Ключевые слова: диабетическая периферическая нейропатия, боль, комбинированная терапия, прегабалин, альфа-липоевая кислота.

SUMMARY

Searching the optimal composition: combination pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy

Dubrov SO, Tarasenko SO

The review concerns evidence base of combination pharmacotherapy in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN). This issue is important to study because current treatments in monotherapy give partial benefit and have dose-limiting and exposure-limiting adverse effects. Combinations of different drug classes with properties of central nociceptive response modulators have been studied, such as anticonvulsants (pregabalin, gabapentin), norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors (venlafaxine, duloxetine), tricyclic antidepressants (TCA: amitriptyline, nortriptyline), and also opioids. But the evidence is

sufficient only for some combinations, such as TCA with gabapentin, and gabapentin with opioid. Combination of pregabalin and duloxetine has not demonstrated clear benefit in comparison with dose-escalation of monotherapy with pregabalin or duloxetine, although it was non-inferior in terms of efficacy and safety. From the perspective of mechanistic synergy and avoidance of adverse effects addition the combination of the central pain pathway modulators such as ligands of α-2-δ subunit of voltage gated calcium channels with antioxidants and metabolic regulators is promising. High-quality evidence supports the efficacy of pregabalin and alpha-lipoic acid (ALA) as monotherapies in DPN. ALA is inexpensive, widely accessible, and currently the only thoroughly studied nonsedative systemic agent for neuropathic pain. Pregabalin offers the best NNT (average 5,0) in treatment of painful DPN and also improves sleep, mood, and anxiety. Adverse effects profiles are different, thus combining pregabalin with ALA will not affect overall safety and tolerability. The combination of pregabalin with ALA is currently under controlled investigation (ISRCTN14577546).

Key words: diabetic peripheral neuropathy, pain, combination therapy, pregabalin, alpha-lipoic acid.

Дата надходження до редакції 28.08.2017 р.