

# Применение антидепрессантов разных фармакологических групп в комплексной терапии болевой формы диабетической полинейропатии

<sup>1</sup>Турбина Л.Г., <sup>2</sup>Гордеев С.А., <sup>1,3</sup>Зусьман А.А.

<sup>1</sup>ФГБУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва (директор – член-корр. РАМН Г.А. Оноприенко)  
<sup>2</sup>ФГБУ Научный центр неврологии, Москва (директор – академик РАМН З.А. Сулина)  
<sup>3</sup>ООО Царская клиника, Москва (гл. врач – М.О. Шенкер)

**Цель.** Сравнительная оценка эффективности и безопасности применения антидепрессантов разных фармакологических групп (пипофезина и венлафаксина) в равных дозировках в комбинации с антиконвульсантом карбамазепином при лечении нейропатической боли (НБ) у пациентов с диабетической полинейропатией (ДПН).

**Материалы и методы.** Обследовано 27 женщин и 21 мужчина с болевой формой ДПН (средний возраст – 54,3±14,2 года; длительность заболевания сахарным диабетом (СД) – 8,9±5,1 лет, ДПН – 3,8±2,1 года). Диагностику ДПН проводили клинически и с использованием методов электромиографии. Оценка болевого синдрома проводилась с использованием опросника DN4, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и болевого опросника Мак-Гилла. Психовегетативный статус изучался с помощью теста Спилбергера с определением реактивной и личностной тревожности (РТ и ЛТ), шкалы депрессии Бека, вегетативной анкеты (ВА). Всем пациентам проводилась комплексная симптоматическая фармакотерапия в виде сочетания антиконвульсанта с антидепрессантом. В первую подгруппу (ДПН-1) вошли 23 больных, которые принимали карбамазепин и пипофезин. Вторую подгруппу (ДПН-2) составили 25 пациентов, принимавших карбамазепин и венлафаксин.

**Результаты.** В результате проведенного лечения у 8,7% больных ДПН-1 и 12,5% пациентов ДПН-2 болевой синдром купировался полностью. Уменьшение интенсивности боли ≥50% от исходного значения выявлялось в 73,9% случаев в ДПН-1 и в 75% случаев в ДПН-2. Средняя интенсивность боли по ВАШ с одинаковым уровнем достоверности ( $p < 0,001$ ) снизилась с 5,2±2,1 баллов до 2,3±1,4 баллов в подгруппе ДПН-1 и с 5,8±2,3 баллов до 2,5±1,6 баллов в подгруппе ДПН-2. Кроме того, в обеих подгруппах больных с одинаковой достоверностью отмечалось уменьшение значений всех показателей болевого опросника Мак-Гилла. У пациентов обеих подгрупп в равной степени уменьшились вегетативные расстройства, уровни депрессии, РТ и ЛТ. В ДПН-1 по сравнению с ДПН-2 выявлено меньшее количество и выраженность побочных эффектов. Обнаружено, что предикторами эффективности лечения (полное купирование болевого синдрома или уменьшение интенсивности боли на ≥50%) являются длительность заболевания СД менее 9,1 лет, ДПН менее 3,8 лет; уровень депрессии менее 25 баллов; интенсивность боли по ВАШ менее 5,6 баллов.

**Заключение.** Проведенное исследование продемонстрировало высокую эффективность венлафаксина и пипофезина в комплексном лечении как хронической НБ, так и в терапии сопутствующих психовегетативных расстройств (вегетативной дисфункции, тревожно-депрессивного синдрома), при лучшем профиле переносимости пипофезина. Оптимальной схемой комплексного лечения является применение пипофезина (суточная доза 75 мг в 3 приема) или венлафаксина (суточная доза 75 мг в 2 приема) в сочетании с карбамазепином (суточная 800 мг в 4 приема).

**Ключевые слова:** диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль, тревога, депрессия, венлафаксин, пипофезин, карбамазепин

## Antidepressant therapy in complex treatment of painful diabetic polyneuropathy

<sup>1</sup>Turbina L.G., <sup>2</sup>Gordeev S.A., <sup>1,3</sup>Zus'man A.A.

<sup>1</sup>Moscow Regional Clinical Research Institute named after Vladimirsky, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Neurology Research Centre, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Moscow Tsar Clinic, Moscow, Russian Federation

**Aims.** Comparative efficiency and safety analysis of antidepressant agents from different pharmacological classes (pipofezine and venlafaxine) in combination with carbamazepine for treatment of neuropathic pain (NP) in patients with diabetic polyneuropathy (DP).

**Materials and methods.** We examined 21 male and 27 female patients with painful DP (mean age 54.3±14.2 years; mean duration of diabetes mellitus (DM) 8.9±5.1 years; mean duration of DP – 3.8±2.1 years). DP was diagnosed clinically and by electromyography method. Pain syndrome was assessed with DN4 questionnaire, visual analogue scale (VAS) and McGill Pain Questionnaire. Psycho-

vegetative status was evaluated by Spielberger test with reactive and personal anxiety (RA and PA) assessment and Beck depression inventory. All patients received symptomatic pharmacotherapy with anticonvulsant and antidepressant agent. First group (DP-1) included 23 patients on carbamazepin and pipoefezine. Second group (DP-2) included 25 patients on carbamazepin and venlafaxine.

**Results.** Following treatment, pain syndrome was completely compensated in 8.7% of patients from DP-1 group and 12.5% from DP-2. Decrease in pain intensity  $\geq 50\%$  from initial level was achieved in 73.9% (DP-1) and 75% (DP-2) of cases. Mean pain intensity according to VAS reduced from  $5.2 \pm 2.1$  points to  $2.3 \pm 1.4$  points (DP-1) and from  $5.8 \pm 2.3$  points (DP-2) with equal statistical significance ( $p < 0.001$ ). Moreover, both groups were characterized by significant decrease in all indexes of McGill Pain Questionnaire. Patients from both groups showed improvement in autonomic disorders, depression, RA and PA. DP-1 reported lower rate of side effects from the treatment. Predictors of positive treatment outcome (complete compensation or pain intensity reduction  $\geq 50\%$ ) were found to be experience of DM  $< 9.1$  years, DP  $< 3.8$  years, depression score  $< 25$  points and pain intensity (VAS)  $< 5.6$  points.

**Conclusion.** Our study suggests that complex treatment with venlafaxine or pipoefezine may be a highly effective therapy for chronic NP and concomitant psychovegetative disorders (autonomous dysfunction, anxiety-depressive disorder), though pipoefezine has a more favourable safety profile. Optimal regime for complex treatment is pipoefezine 75 mg/day (in three doses) or venlafaxine 800 mg/day in four doses.

**Key words:** diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, anxiety, depression, venlafaxine, pipoefezine, carbamazepine

**Д**иабетическая полинейропатия (ДПН) является второй по частоте встречаемости причиной нейропатической боли (НБ). Хроническая НБ наблюдается у 8–26% больных сахарным диабетом (СД) [1]. В настоящее время не существует универсальных методов терапии НБ [2]. Лечение НБ все еще остается недостаточно эффективным: менее чем у половины больных отмечается значительное улучшение в результате проведенного фармакологического лечения [3]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что базовыми препаратами в терапии как депрессии, тревоги, так и хронической НБ являются антидепрессанты [4, 5] и антиконвульсанты [6, 7]. Нередки ситуации, когда применение одного препарата оказывается недостаточно эффективным и возникает потребность в комбинации лекарственных средств [8]. В соответствии с этим, новизна настоящего исследования заключается в сравнительной оценке эффективности и безопасности трициклического антидепрессанта (ТЦА) пипофезина и селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) венлафаксина в комбинации с карбамазепином при лечении пациентов с болевой формой ДПН. Практическое применение полученных результатов состоит в повышении эффективности комплексной терапии пациентов с ДПН на основе анализа динамики болевого синдрома в процессе лечения.

## Материалы и методы

Обследовано 48 больных СД с болевой формой дистальной симметричной сенсомоторной ДПН (27 женщин и 21 мужчина), средний возраст которых составил  $54,3 \pm 14,2$  года, длительность заболевания СД –  $8,9 \pm 5,1$  лет. У 90% больных установлена наследственная отягощенность по СД. Степень компенсации углеводного обмена устанавливалась в соответствии с рекомендациями European NIDDM Policy Group, 1993: уровень гликемии натощак у 85,3% составил  $5,4 \pm 1,3$  ммоль/л, глюкозурия – 0, HbA<sub>1c</sub> – 7,9%, HbA<sub>1c</sub> – 6,4%, общий холестерин –  $5,1 \pm 0,4$  ммоль/л, триглицериды –  $1,6 \pm 0,07$  ммоль/л, что можно расценить

как компенсацию. У 14,7% наблюдаемых на момент обследования диагностировано состояние субкомпенсации со следующими показателями углеводного и липидного обмена: уровень гликемии натощак составил в среднем  $6,3 \pm 1,5$  ммоль/л, HbA<sub>1c</sub> – 7,4%, общий холестерин –  $5,4 \pm 0,9$  ммоль/л, триглицериды –  $1,9 \pm 0,3$  ммоль/л. У 94% больных СД имели место проявления микрососудистых осложнений диабета: ретинопатия (91%), нефропатия (58%), периферическая ангиопатия и трофические нарушения на нижних конечностях в виде отечности тканей, нарушения роста ногтей, сухости и гиперкератоза кожных покровов (74%), у 6 больных диагностированы трофические язвы с различной степенью регенерации. Длительность ДПН в среднем по группе составила  $3,8 \pm 2,1$  года. Диагноз ДПН был подтвержден электронейромиографическим (ЭНМГ) исследованием. В контрольную группу вошли 17 здоровых испытуемых (ЗИ): 10 женщин и 7 мужчин, средний возраст  $53,4 \pm 11,7$  лет.

С целью сравнения эффективности и безопасности применения пипофезина (Азафена) и венлафаксина (Венлафакса) в комплексном лечении болевого синдрома при ДПН, больные были разделены на две подгруппы: ДПН-1 (23 пациента) и ДПН-2 (25 пациентов) соответственно. Пациенты обеих подгрупп получали антиконвульсант карбамазепин (Финлепсин) по следующей схеме: начальная суточная доза препарата составляла 200 мг – по 100 мг 2 раза в сутки; дозу препарата титровали, прибавляя по 100 мг через каждые 3 дня, доводя до 800 мг в сутки в 4 приема. Пациенты подгруппы ДПН-1 в дополнение к карбамазепину принимали пипофезин по схеме: начальная суточная доза пипофезина составляла 25 мг – по 12,5 мг 2 раза в сутки; дозу препарата титровали, прибавляя по 12,5 мг через каждые 3 дня, доводя до 75 мг в сутки в 3 приема. Пациенты подгруппы ДПН-2 параллельно с карбамазепином принимали венлафаксин по схеме: начальная суточная доза венлафаксина составляла 37,5 мг – по 1/4 таблетки 2 раза в сутки; дозу препарата титровали, прибавляя по 1/4 таблетки через каждые 3 дня, доводя до 75 мг в сутки в 2 приема. Снижение дозы препаратов осуществлялось в той же самой последовательности. Обследование па-

циентов проводилось в два этапа: при первичном обращении к врачу и через 8 недель после начала лечения. Каждый пациент был информирован о цели приема препаратов, возможных побочных эффектах терапии, подписав информированное согласие.

В работе использовались следующие методы исследования.

**Клинико-неврологическое и соматическое обследование** включало сбор анамнестических данных, неврологический осмотр. Использовалось электронейромиографическое обследование с измерением скорости проведения возбуждения по нервам и параметров М-ответа.

Оценка болевого синдрома проводилась с использованием опросника DN4 для определения признаков НБ, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки интенсивности боли и болевого опросника Мак-Гилла для определения качественных особенностей боли [9].

**Психометрические методы исследования** использовались для определения уровней реактивной и личностной тревожности (РТ и ЛТ) (тест Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [10]) и степени выраженности депрессии (опросник Бека [11]). Для исследования состояния вегетативной нервной системы использовалась вегетативная анкета (ВА) [12].

#### **Методика статистической обработки**

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Применяли методы математической статистики с использованием критериев Стьюдента, дисперсионного анализа ANOVA. Для выявления взаимосвязей между количественными признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). Для выявления латентных факторов, объясняющих корреляционные связи между отдельными переменными, проводили многофакторный анализ методом главных компонент. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## **Результаты**

**На момент первичного обследования** 100% больных предъявляли жалобы на боли в ногах от 3 до 7 баллов по ВАШ (в среднем  $5,6 \pm 2,5$  баллов), у 19% больных они сочетались с алгическим синдромом в руках. В исследуемой группе больных спонтанные боли были представлены следующими симптомами: парестезии в ногах — 85%, парестезии в руках — 25%; жжение в ногах — 92%, жжение в руках — 23% случаев. Кроме этого, отмечались: онемение в ногах — 96%, онемение в руках — 40%; зябкость в ногах — 65%, зябкость в руках — 19%; зуд в ногах — 48%, зуд в руках — 17% случаев. Из стимулзависимых болей выявлены: динамическая гипералгезия на укол иглой в ногах у 77% пациентов; гиперестезия в ногах — 75% больных; аллодиния в ногах — у 50% пациентов, дизестезия — 92% больных. Двигательные нарушения проявлялись в виде жалоб больных на утомляемость мышц ног при ходьбе — 52% случаев, слабость в ногах — 56% случаев, слабость в руках — 19% случаев; при объективном исследовании снижение силы до 3–4 баллов было обна-

ружено у 23% больных в мышцах стоп, у 19% больных в мышцах кистей; у 27% больных выявлялась гипотрофия мышц нижних конечностей. Сухожильные рефлекс на руках отсутствовали у 19%, коленные — у 44%, ахилловы — у 71% больных. У пациентов наблюдалась повышенная нервно-мышечная возбудимость: наличие симптомов Хвостека 1–2 степени (71%), хоботкового рефлекса (15%). Отмечались также координаторные расстройства: неустойчивость в позе Ромберга (31%), сенситивная атаксия (27%), нарушение ходьбы с закрытыми глазами (33%), нарушение выполнения пальце-носовой и колена-пяточной проб (21%).

Группа больных ДПН достоверно ( $p < 0,001$ ) отличалась от группы ЗИ выраженными нарушениями вегетативных функций (по показателям ВА  $52,9 \pm 10,6$  баллов vs.  $21,7 \pm 6,8$  баллов), наличием умеренно-сильной депрессии ( $24,6 \pm 8,2$  баллов vs.  $9,1 \pm 4,2$  баллов), а также высокого уровня РТ ( $47,3 \pm 10,4$  баллов vs.  $24,6 \pm 9,8$  баллов) и ЛТ ( $49,1 \pm 11,7$  баллов vs.  $26,3 \pm 10,2$ ).

При оценке болевого синдрома с помощью опросника DN4, в подгруппе ДПН-1 средний балл составил  $5,4 \pm 2,1$ , а в подгруппе ДПН-2 —  $5,8 \pm 2,3$ , что позволяет квалифицировать боль как нейропатическую [13]. Многомерная оценка боли по болевому опроснику Мак-Гилла показала, что по количеству выбранных дескрипторов на первом плане были сенсорные:  $26,6 \pm 9,6$  баллов в подгруппе ДПН-1 и  $28,1 \pm 9,2$  баллов в подгруппе ДПН-2. Количество баллов более 17 говорит о высоком сенсорном вовлечении, что коррелирует со значением болевых индексов и отражает высокую интенсивность и выраженность боли на момент исследования [9]. Значения эмоциональных и оценочных дескрипторов были невысокими ( $5,8 \pm 2,7$ ,  $7,2 \pm 3,1$  баллов соответственно в подгруппе ДПН-1 и  $6,9 \pm 2,8$ ,  $8,7 \pm 3,2$  баллов соответственно в подгруппе ДПН-2). Эти данные указывают на ведущую роль чувствительных расстройств в формировании болевого синдрома при ДПН.

В результате корреляционного анализа по Пирсону была обнаружена достоверная ( $p < 0,05$ ) положительная корреляция интенсивности боли по ВАШ с уровнем депрессии (0,78), уровнем РТ и ЛТ (0,68; 0,62 соответственно), данными вегетативной анкеты (0,34), длительностью СД и ДПН (0,38; 0,32 соответственно). Таким образом, наиболее тесная корреляционная связь наблюдалась между интенсивностью боли и депрессией, менее тесная — между интенсивностью боли и тревожностью и наименее тесная — между интенсивностью боли и вегетативными расстройствами, длительностью заболевания СД и ДПН. Полученные результаты совпадают с данными литературы о том, что увеличение интенсивности боли коррелирует с усилением депрессии и тревоги у больных с ДПН [14].

При проведении многофакторного анализа у больных с ДПН было выделено два фактора. В первый фактор входили уровень депрессии, длительность СД и ДПН. При этом с увеличением длительности заболевания СД и ДПН увеличивается уровень депрессии. Во второй фактор — уровень РТ и ЛТ, данные ВА, эмоциональные,



Таблица 1

Динамика основных клинических показателей в подгруппах больных ДПН-1 и ДПН-2				
Показатели	ДПН-1 (n=23)	ДПН-2 (n=25)	ДПН-1 (n=23)	ДПН-2 (n=24)
	ДЛ	ДЛ	ПЛ	ПЛ
Жалобы, %				
Боли в ногах	100	100	83*	83*
Боли в руках	17	20	9	8
Жжение в ногах	87	96	22***	25***
Жжение в руках	22	24	0**	0**
Онемение в ногах	91	100	61**	80**
Онемение в руках	35	44	9*	17*
Зябкость в ногах	61	68	30*	37.5*
Зябкость в руках	22	16	0**	0*
Зуд в ногах	56.5	40	26*	12.5*
Зуд в руках	17	16	0*	0*
Судороги в икроножных мышцах и/или стопах	52	60	22*	29**
Утомляемость мышц ног при ходьбе	48	56	17*	25*
Слабость в ногах	61	52	30*	21*
Слабость в руках	17	20	0*	0*
Нарушения в двигательной сфере, %				
Снижение силы в мышцах стоп (до 3-4 баллов)	26	20	4*	4**
Снижение силы в мышцах кистей (до 3-4 баллов)	17	24	0*	4**
Синдром беспокойных ног	56.5	40	26*	17*
Расстройства чувствительности, %				
Гипералгезия	74	80	26***	29***
Гиперестезия	70	80	35**	46**
Парестезии	91	80	61**	46**
Дизестезия	87	96	39***	50***
Аллодиния	43.5	56	13**	21**

Достоверность различий больных до и после лечения – \* $p<0,04$ , \*\* $p<0,02$ , \*\*\* $p<0,001$ . ДЛ – до лечения, ПЛ – после лечения.

Достоверных различий между подгруппами ДПН-1 и ДПН-2 после лечения не обнаружено ( $p>0,1$ )

оценочные и комбинированные дескрипторы опросника Мак-Гилла. С повышением уровней РТ и ЛТ растут показатели вегетативной анкеты и эмоциональных и оценочных шкал болевого опросника Мак-Гилла.

На фоне проводимой терапии в подгруппе ДПН-1 больных, выбывших из исследования из-за побочных эффектов препаратов, не было, и полный курс лечения закончили 23 пациента. В подгруппе больных ДПН-2 не прошла курс лечения одна пациентка вследствие появления выраженных побочных эффектов венлафаксина в виде возникновения галлюцинаций: «ощущала будто бы деревья, увеличиваясь в размерах, надвигаются и падают на нее». Пациентка самостоятельно прекратила прием препарата (после чего галлюцинации прекратились), выбыла из исследования, и полный курс лечения закончили 24 пациента.

В процессе лечения у 9 больных (у 4 из группы ДПН-1 и у 5 из группы ДПН-2) отмечена преходящая неустойчивость показателей углеводного обмена, которая была обусловлена погрешностями в диете и не требовала специального лечения.

Таблица 2

Динамика психометрических параметров в подгруппах больных ДПН-1 и ДПН-2 (M±σ)				
Показатели	ДПН-1 (n=23)	ДПН-2 (n=25)	ДПН-1 (n=23)	ДПН-2 (n=24)
	ДЛ	ДЛ	ПЛ	ПЛ
Уровень депрессии по Беку, баллы	22,3±7,9	25,8±8,9	14,2±5,8**	16,1±6,4**
Уровень РТ по Спилбергеру, баллы	47,8±11,2	46,9±9,9	34,4±9,5*	32,8±9,7*
Уровень ЛТ по Спилбергеру, баллы	48,6±10,3	50,1±12,5	36,1±10,2*	38,7±10,2*

Достоверность отличий показателей подгрупп больных ДПН-1 и ДПН-2 до и после лечения – \* $p<0,01$ , \*\* $p<0,005$ .

ДЛ – до лечения, ПЛ – после лечения. Достоверных различий между подгруппами ДПН-1 и ДПН-2 после лечения нет ( $p>0,1$ )

В результате проведенного лечения в обеих подгруппах больных в одинаковой степени наблюдался значительный регресс НБ. У 2 больных (8,7%) подгруппы ДПН-1 и 3 больных (12,5%) подгруппы ДПН-2 болевой синдром купировался полностью. Уменьшение интенсивности боли  $\geq 50\%$  от исходного значения выявлялось у 17 пациентов (73,9%) подгруппы ДПН-1 и у 18 пациентов (75%) подгруппы ДПН-2. У остальных больных наблюдалось снижение интенсивности боли менее чем на 50%. Средняя интенсивность боли по ВАШ с одинаковым уровнем достоверности ( $p<0,001$ ) снизилась с  $5,2\pm 2,1$  баллов до  $2,3\pm 1,4$  баллов в подгруппе ДПН-1 и с  $5,8\pm 2,3$  баллов до  $2,5\pm 1,6$  баллов в подгруппе ДПН-2. В таблице 1 представлена динамика основных клинических показателей в подгруппах больных ДПН-1 и ДПН-2 после проведенной терапии.

После проведенной полифармакотерапии у пациентов обеих подгрупп в равной степени уменьшилась степень нарушения вегетативных функций (по данным ВА), которые в подгруппе ДПН-1 после лечения составили  $38,4\pm 9,6$  баллов (до лечения  $56,1\pm 11,3$  баллов,  $p<0,05$ ), в подгруппе ДПН-2 после лечения –  $35,3\pm 8,8$  баллов (до лечения  $50,3\pm 9,8$  баллов,  $p<0,05$ ).

При анализе эмоционального состояния больных было обнаружено достоверное уменьшение уровней тревоги и депрессии (табл. 2).

Таблица 3

Характер и частота встречаемости побочных эффектов в подгруппах больных ДПН-1 и ДПН-2		
Побочные эффекты	ДПН-1 (n=23)	ДПН-2 (n=24)
Головокружения, n (%)	15 (65%)	17 (71%)
Сонливость, n (%)	4 (17%)	5 (21%)
Неустойчивость при ходьбе, n (%)	6 (26%)	7 (29%)
Тошнота, n (%)	2 (9%)*	10 (42%)
Снижение либидо, n (%)	0 (0%)*	5 (21%)
Яркие, красочные сновидения неприятного характера, n (%)	0 (0%)**	6 (25%)
Нечеткость зрения, n (%)	0 (0%)*	5 (21%)

Достоверность различий между подгруппами ДПН-1 и ДПН-2 – \* $p<0,04$ , \*\* $p<0,03$

Анализ данных опросника Мак-Гилла показал достоверное ( $p < 0,005$ ) уменьшение показателей не только сенсорных, но и эмоционально-аффективных составляющих болевого синдрома после курса проведенной терапии, наблюдавшееся в равной мере в обеих подгруппах. В ДПН-1 сенсорные дескрипторы уменьшились с  $26,6 \pm 9,6$  баллов до  $12,4 \pm 6,9$  баллов ( $p < 0,005$ ), эмоциональные – с  $5,8 \pm 2,7$  баллов до  $3,1 \pm 1,6$  баллов ( $p < 0,02$ ), оценочные – с  $4,2 \pm 2,4$  баллов до  $2,1 \pm 1,3$  баллов ( $p < 0,02$ ). Ранговый индекс боли уменьшился с  $42,3 \pm 12,1$  до  $16,4 \pm 6,2$  ( $p < 0,005$ ), индекс боли – с  $2,4 \pm 1,2$  до  $1,1 \pm 0,9$  ( $p < 0,01$ ), интенсивность боли – с  $24,1 \pm 8,5$  до  $13,6 \pm 5,2$  ( $p < 0,02$ ). В ДПН-2 сенсорные дескрипторы уменьшились с  $28,1 \pm 9,2$  баллов до  $13,1 \pm 6,6$  баллов ( $p < 0,005$ ), эмоциональные – с  $6,9 \pm 2,8$  баллов до  $3,9 \pm 1,7$  баллов ( $p < 0,02$ ), оценочные – с  $4,8 \pm 2,5$  баллов до  $2,5 \pm 1,4$  баллов ( $p < 0,02$ ). Ранговый индекс боли уменьшился с  $44,8 \pm 13,1$  до  $17,9 \pm 6,8$  ( $p < 0,005$ ), индекс боли – с  $3,6 \pm 1,8$  до  $1,5 \pm 1,1$  ( $p < 0,01$ ), интенсивность боли – с  $25,9 \pm 8,8$  до  $14,3 \pm 5,4$  ( $p < 0,02$ ).

В целом пациенты хорошо переносили назначенную терапию. Лишь одна пациентка из подгруппы ДПН-2 выбыла из исследования из-за появления выраженных побочных эффектов венлафаксина в виде возникновения галлюцинаций. У остальных пациентов побочные эффекты не носили столь выраженного характера и не приводили к отмене терапии (табл. 3).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что пипофезин по сравнению с венлафаксином обладает более хорошим профилем безопасности, лучше переносится пациентами с ДПН и вызывает меньше побочных эффектов.

С целью определения предикторов эффективности лечения мы сравнили пациентов с отличным и хорошим ответом на терапию (полное купирование болевого синдрома или уменьшение интенсивности боли на  $\geq 50\%$ ) с больными, у которых наблюдалось уменьшение боли  $< 50\%$  от исходного значения. Пациенты с отличным или хорошим ответом на терапию характеризовались: 1) длительностью заболевания СД менее 9,1 лет, ДПН менее 3,8 лет; 2) уровнем депрессии менее 25 баллов по опроснику Бека; 3) интенсивностью боли менее 5,6 баллов ВАШ.

## Обсуждение

Проведенное исследование позволило получить ряд новых результатов, уточняющих особенности клинико-психологического портрета пациентов с ДПН. У большинства больных с ДПН наблюдались проявления спонтанной мышечной активности (синдром беспокойных ног, крампи, судороги), которые отражают ослабление нисходящих ингибиторных влияний коры на структуры ствола мозга; рефлексы орального автоматизма, свидетельствующие о дисфункции неспецифических систем ствола мозга. Пациенты с ДПН имели выраженные вегетативные нарушения, а также эмоционально-личностные расстройства, ядром которых были

высокий уровень тревоги и умеренно-сильная степень депрессии. Сочетание ДПН с тревожными и депрессивными расстройствами – нередкое явление. С одной стороны, эти расстройства можно расценивать как функциональные, с другой – как проявление диабетической энцефалопатии. Симптомы депрессии отмечаются почти у четверти больных СД, причем тяжесть депрессии коррелирует со многими симптомами диабета [15].

При анализе показателей диагностического опросника DN-4 у больных с ДПН сумма баллов превышала 5, что позволяет предположить наличие у пациентов НБ. Как известно, НБ вызывается первичным повреждением или болезнью соматосенсорной системы. Наиболее часто НБ развивается при полинейропатиях. ДПН является классическим примером болевой полинейропатии с дистальным и симметричным распределением. Пациенты с ДПН оценивали свою боль как умеренную или сильную по ВАШ. Данные болевого опросника Мак-Гилла указывают на ведущую роль сенсорных расстройств в формировании болевого синдрома при ДПН [9].

Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь интенсивности болевого синдрома с уровнями тревожности и депрессии, выраженностью вегетативных нарушений, длительностью СД и длительностью течения ДПН; причем более тесная связь наблюдалась между интенсивностью боли и депрессией. Результаты проведенного многофакторного анализа также позволяют сделать заключение о более тесной взаимосвязи уровня депрессии с длительностью заболевания СД и ДПН (с увеличением длительности течения СД и ДПН увеличивается выраженность депрессивных расстройств); уровня тревожности с выраженностью вегетативных расстройств и показателями эмоциональных и оценочных шкал опросника Мак-Гилла. Таким образом, результаты исследования клинико-психологических характеристик больных ДПН показали, что тревожные, депрессивные и вегетативные расстройства занимают достаточно важное место в клинической картине заболевания и отражают не только эмоциональную реакцию на болезнь, но, возможно, и исходные изменения в функционировании нейромедиаторных систем мозга (норадреналин-, серотонинергических). В пользу предположения об исходной, имевшейся до начала заболевания, дефектности нейрхимических церебральных механизмов у больных свидетельствуют данные отечественных и зарубежных исследователей [16, 17].

Подводя итог данному разделу нашей работы, следует отметить, что хроническая НБ при ДПН оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов, вызывая нарушения сна, усиление тревоги, депрессии, снижение повседневной активности, работоспособности. В соответствии с этим, весьма актуальной задачей является своевременная диагностика и подбор эффективной терапии ДПН с учетом клинических особенностей данного заболевания.

На основании исследований, проведенных в последние 3–4 года, сделано заключение, что ТЦА являются препаратами выбора при лечении НБ при ДПН [18].

Преимуществом ТЦА является выраженное двойное воздействие на серотонин и норадреналин, что обеспечивает их высокую эффективность как в случае депрессии, так и хронической боли. ТЦА занимают ведущее место в лечении депрессий и НБ. Однако их использование ограничено большим количеством побочных эффектов и целым рядом серьезных противопоказаний.

Поскольку, как указывалось выше, ДПН сопровождается депрессией и тревогой, актуальным является выбор препарата, эффективно воздействующего на эти психопатологические состояния и обладающего хорошим профилем безопасности. СИОЗСН венлафаксин и неизбирательный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина пипофезин имеют меньше противопоказаний по сравнению с «классическими» ТЦА, и им должно быть отдано предпочтение при лечении пожилых больных с сопутствующей соматической патологией, особенно с сердечно-сосудистыми факторами риска [3, 19, 20].

Одной из задач нашего исследования являлся сравнительный анализ эффективности и безопасности применения пипофезина и венлафаксина в комплексном лечении ДПН. Больные, принимавшие пипофезин (ДПН-1) и венлафаксин (ДПН-2), не имели между собой достоверных различий по возрастному и половому составу, длительности СД и ДПН, коморбидным расстройствам, наследственной отягощенности, интенсивности болевого синдрома, клинической картине заболевания, что позволило корректно провести сравнительный анализ.

После курса проведенного лечения подгруппы пациентов ДПН-1 и ДПН-2 достоверно не различались между собой по степени уменьшения выраженности болевого синдрома, вегетативных, тревожных и депрессивных расстройств, на основании чего можно сделать вывод о сравнимой эффективности пипофезина и венлафаксина в комплексной терапии болевой формы ДПН. Устранение депрессии у больных СД способствует улучшению исходов лечения также и за счет повышения комплаентности пациентов к фармакотерапии. Данные о частоте и выраженности побочных эффектов позволили сделать вывод о том, что пипофезин по сравнению с венлафакси-

ном обладает более благоприятным профилем безопасности и лучше переносится пациентами. Обнаружены предикторы эффективности лечения НБ у пациентов с ДПН, которыми являются: меньшая интенсивность болевого синдрома; меньшая длительность заболевания СД и ДПН; меньший уровень депрессии.

## Выводы

1. Особенностью клинических проявлений ДПН является хронический перманентный характер боли с интенсивностью от 4 до 7 баллов ВАШ, наличие нейропатического компонента боли и сочетание болевого синдрома с вегетативными и тревожно-депрессивными расстройствами.
2. Клинико-психологический анализ результатов исследования до и после проведенной терапии не показал достоверных различий эффективности антидепрессантов различных фармакологических групп (СИОЗСН венлафаксин и «нетипичный» ТЦА пипофезин) в комплексном лечении болевой формы ДПН, при лучшем профиле переносимости пипофезина.
3. Оптимальной схемой комплексного лечения перманентной формы хронической НБ при ДПН, сопровождающейся выраженными тревожно-депрессивными и вегетативными расстройствами, является применение ТЦА пипофезина (суточная доза 75 мг в три приема) или СИОЗСН венлафаксина (суточная доза 75 мг в два приема) в сочетании с антиконвульсантом карбамазепином (суточная 800 мг в четыре приема) в течение 8 недель.
4. Предикторами эффективности терапии хронической НБ при ДПН являются: длительность заболевания СД менее 9,1 лет, ДПН менее 3,8 лет, интенсивность боли менее 5,6 баллов ВАШ, уровень депрессии менее 25 баллов по опроснику Бека.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

*Двойственность (конфликт) интересов, связанных с рукописью, отсутствует.*

## Список литературы

1. 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 Jul;29(7):1518–1522.
2. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003 May;25(5 Suppl):S4–S11.
3. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005 Dec 5;118(3):289–305. Epub 2005 Oct 6.
4. Pelissolo A. Depression and pain: prevalence and clinical implication. *Presse Med*. 2009 Mar;38(3):385–391. Epub 2008 Nov 1.
5. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005 Jun;96(6):399–409.
6. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD001133.
7. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain*. 2005 Oct;9(5):543–554. Epub 2004 Dec 18.
8. Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs*. 2007;67(4):569–585.
9. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975 Sep;1(3):277–299.
10. Ханин ЮЛ. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергера ЧД. Л.: 1976. 18 с.

11. Beck AT, Ward CM, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561–571.
12. Вейн АМ. Заболевания вегетативной нервной системы. М; 1991. 624 с.
13. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluerp H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesion and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114(1–2):29–36. Epub 2005 Jan 26.
14. Sullivan SD, Lew DP, Devine EB, Hakim Z, Reiber GE, Veenstra DL. Health state preference assessment in DPN. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(15):1079–1089.
15. Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003 Jan–Feb;19 Suppl 1:S2–8.
16. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. Вейна АМ. М: МЕДпресс-информ; 2001. 368 с.
17. Presley RW, Cousins MJ. Current concepts in chronic pain management. *Current Therapeutics*. 1992;18:5160.
18. Jensen TS, Backonja MM, Hernández Jiménez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res*. 2006 Sep;3(2):108–119.
19. Jann MW, Slade JH. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy*. 2007 Nov;27(11):1571–1587.
20. Андреева НИ, Асина ВВ, Либерман СС. Отечественные антидепрессанты. Азафен. *Хим. фармацевтич. журн*. 2000;5:16–20.

Турбина Лидия Григорьевна

д.м.н., проф. кафедры нервных болезней ФУВ, ФГБУ, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. Владимирского, Москва

**Гордеев Сергей Александрович**

д.м.н., в.н.с., ФГБУ Научный центр неврологии, Москва

**E-mail: gordeevSA58@mail.ru**

Зусьман Анна Ароновна

к.м.н., врач-невролог, ООО Царская клиника, Москва