

© ДУДАР І.О., БУШТИНСЬКА О.В., ГОНЧАР Ю. І., КЛИМ А.А., 2012

УДК: 616.61-085.38-073.27:616.8-009.613.7

І.О.ДУДАР, О.В.БУШТИНСЬКА*, Ю. І. ГОНЧАР, А. А. КЛИМ*

**СИНДРОМ НЕСПОКІЙНИХ НІГ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ГЕМОДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ,
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГАБАПЕНТИНУ**

I. O. DUDAR, O. V. BUSHTINSKA, I. I. GONCHAR, A. A. KLIM**

**RESTLESS LEGS SYNDROME AND QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS, CLINICAL
EFFICIENCY OF GABAPENTIN**

ДУ “Інститут нефрології НАМН України”, м. Київ

КЗ ТОР „Тернопільська університетська лікарня”, м. Тернопіль*

Ключові слова: синдром неспокійних ніг, програмний гемодіаліз, габапентин, якість життя.

Резюме. В дослідженні изучалась клінічеська ефективність габапентина при синдроме беспокойных ног (СНН) и влияние СНН на качество жизни пациентов на программном гемодиализе. Исползовались опросник оценки качества жизни SF-36, для диагностики СНН-критерии. Была разработана международная группа RLS - IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group). Было выявлено, что СНН существенно ухудшает КЖ пациентов, которые лечатся программным гемодиализом. Применение габапентина в течение 4 недель в дозе 300 мг на ночь уменьшает интенсивность проявлений СНН, путем уменьшения неприятных ощущений (парестезий) и улучшает показатели КЖ пациентов с СНН, которые лечатся программным гемодиализом

Summary. In research clinical efficiency of gabapentin at RLS and influence of RLS was studied on quality of life for patients on haemodialysis. Used questionnaire of estimation of quality of life of SF – 36, and for diagnostics of RLS - 4 criteria are worked out by an international group RLS - IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group). It was educed that RLS substantially worsens quality of life patients that treat oneself haemodialysis. Application of gabapentin during 4 weeks in a dose 300 mg on night diminish intensity of displays of RLS, by reduction of the unpleasant feeling (paresthesias) and improves the indexes of quality of life of patients from RLS, that treat oneself program haemodialysis .

ВСТУП. В галузі нефрології проблема замісної ниркової терапії (ЗНТ) при хронічній хворобі нирок є однією з найактуальніших проблем.

Це зумовлено багатьма факторами, серед яких переважно молодий вік пацієнтів, втрата працездатності, значна вартість лікування.

Існує три основних шляхи лікування таких пацієнтів: програмний гемодіаліз (ГД), трансплантація нирки від живого чи мертвого донора та перитонеальний діаліз (ПД).

За останні роки проблемі оптимізації лікування пацієнтів, що лікуються на ЗНТ надається велика увага. Удосконалення тактики лікування і технології проведення діалізу виживання паці-

Дудар Ірина Олексіївна
тел.: (0 44) 512 64 74

ентів на ЗНТ перестала бути єдиним критерієм результату лікування. Важливе значення набула якість життя хворих. Діалізні пацієнти зберігають залежність від процедури діалізу, медичного обладнання, персоналу, дотримання дієти, споживання рідини, вживання медикаментів, страждають від втрати роботи і свободи пересування, виникнення статевої дисфункції [1].

Одним з факторів, що суттєво впливає на якість життя є синдром неспокійних ніг (СНН). У хворих з хронічною хворобою нирок (ХХН) V стадії, які лікуються діалізними методами, він зустрічається у 15-60% [2,3].

Поширеність безсоння у зв'язку з СНН в діалізних пацієнтів коливається від 57% - 83% [4,5,6].

На особливу увагу заслуговують коморбідні стани у діалізних пацієнтів, які істотно погіршують якість їх життя. Проведені дослідження свідчать, що СНН, можливо, є причиною розвитку як психічних розладів (депресія, неспокій), так і соматичних хвороб (підвищений кров'яний тиск і серцево-судинні захворювання). Виявлено, що СНН у діалізних пацієнтів є чинником, що підвищує ризик смертності. Тому, ті з пацієнтів хто має клінічно істотні симптоми СНН мають збільшену коморбідність і знаходяться в групі ризику несприятливого прогнозу [7]. В основі високої серцево-судинної захворюваності та смертності таких пацієнтів, можливо, лежить руйнування нормального циркадного ритму відпочинку/діяльності. Підтверджено, що існує асоціація між важкістю RLS та ризиком виникнення нових серцево-судинних подій. Так чим важчий RLS там вищий ризик виникнення серцево-судинних захворювань [8]. У зв'язку з цим актуальним є вивчення симптомів та синдромів, в тому числі СНН, що сприяють прогресуючому зниженню якості життя та зростанню смертності пацієнтів, які лікуються методами замісної ниркової терапії. А також вивчення методів його лікування, та профілактики.

Серед фармацевтичних засобів лікування СНН, широко застосовується габапентин, що входить до групи протисудомних препаратів. Габапентин є структурним аналогом γ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Він має модулюючий вплив на NMDA-рецептори, блокує $\alpha 2\delta$ -субодиницю кальцієвих каналів, знижує вивільнення моноамінів, зменшує синтез та транспорт глутамату. Його перевагами є: незначна кількість протипоказів, швидке настання терапевтичного ефекту, мінімальний ризик сторонніх ефектів. Застосовується в дозі від 300 до 2100 мг/добу. Для попередження побічних ефектів рекомендується починати з дози 100-300 мг/добу, поступово збільшуючи дозу до отримання ефекту лікування. Всю добову дозу призначають одноразово у вечірній час або в 2-3 прийоми [9].

МЕТА РОБОТИ: вивчення впливу синдрому неспокійних ніг на якість життя діалізних пацієнтів та клінічної ефективності габапентину на перебіг СНН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ: до дослідження було залучено 60 хворих на ХХН VД ст., які лікувались програмним ГД на базі Тернопільської університетської клініки у відділенні гемодіалізу протягом 2009-2010 років.

Критеріями включення в дослідження були: вік більше 18 років, лікування ГД понад 3 місяці, наявність чи відсутність синдрому неспокійних ніг (СНН), письмова згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення вважались: наявність гострих чи загострення хронічних захворювань печінки (вірусні гепатити, підвищення рівнів ферментів печінки (АЛТ, АСТ) більш, ніж у 3 рази); наявність онкологічних захворювань; встановлений діагноз ішемічної хвороби серця, наявність ЦД 2 типу, гострого порушення мозкового кровообігу, тромбозу судин, пацієнти з аритміями, які потребують корекції антиаритмічними засобами (шлуночкові екстрасистолії, миготіння та тріпотіння передсердь, пароксизмальні тахікардії, синдром брадисистолії); пацієнти, які отримують циклоспорин, такролімус, антибіотики макролідного ряду, фібрати, нікотинову кислоту; вагітність або лактація; відмова пацієнта.

Наявність СНН встановлювалась на основі 4 критеріїв, розроблених міжнародною групою RLS-IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group):

1. Необхідність рухів ногами, що викликана неприємними відчуттями (парестезії).
2. Руховий неспокій, що включає один/обидва типи:
 - а) свідомі рухи для зменшення симптомів;
 - б) короткі (0,5-10 с) періоди підсвідомих (мимовільних) рухів, які зазвичай періодично повторюються та виникають переважно під час відпочинку та сну;
3. Симптоми виникають або підсилюються під час відпочинку та значно полегшуються під час фізичної активності, особливо при ходьбі;
4. Виражена циркадність симптомів (залежність від часу доби). Симптоми підсилюються у вечірній та нічний час (максимум між 22 та 02 годинами) та послаблюються вранці.

Оцінку інтенсивності проявів СНН проводили шляхом аналізу заповнених пацієнтами візуально-аналогових шкал з наступною оцінкою інтенсивності проявів від 0 до 100 балів та підрахунку середньої.

Опитувальник оцінки якості життя SF – 36 (згідно методики «спосіб оцінки якості життя хворих, які лікуються програмним гемодіалізом» заявка на реєстрацію №2003119917 від 04.10.03).

Опитувальник містить 36 питань основного модуля, доповнених багатопунктовими шкалами, націленими конкретно на хворих з хронічною хворобою нирок, які лікуються гемодіалізом. Кожне питання оцінюється від 0 до 100 балів. Результати оцінюються за сумою по наступних шкалах: симптом/проблеми (симптоми захворювання нирок) – «symptoms of kidney disease», вплив ниркового захворювання на повсякденне життя – «effect of kidney disease», обтяжливість захворювання – «burden of kidney disease», SF – 12 – коротка форма загальної оцінки здоров'я, фізичний сумарний компонент - «Physical health composite», психічний сумарний компонент – «Mental health composite», загальну суму балів.

Всім хворим ГД проводився за стандартною програмою (3 рази на тиждень по 4 - 4,5 год.) на діалізних апаратах фірми Gambro (AK-95 та INOVA) з використанням бікарбонатного діалізуючого розчину. Процедура здійснювалась на індивідуально підібраних діалізаторах фірми Gambro (14L, 17L). Швидкість кровотоку складала 250 - 300 мл/хв. Одержана доза діалізу - діалізний індекс Kt/V \geq 1,2.

Також оцінювались антропометричні та загально клінічні дані.

Хворі на ХХН VД ст. були розподілені на дві групи. Перша група пацієнти без СНН – 20 осіб і друга група – з СНН – 40 осіб.

В подальшому друга група була розділена на дві підгрупи:

Підгрупа I (порівняння) - 20 осіб, які додержувалися рекомендованої дієти, отримували гіпотензивну, за необхідності – антианемічну терапію (залізо, еритропоетини), за наявності показань - лікування вторинного гіперпаратиреозу (карбонат кальцію, вітамін D₃).

Підгрупа II (лікування) - 20 осіб, які додатково отримували габапентин у дозі 300 мг однократно за дві години до сну. Використовувався препарат «Габагама» виробництва компанії «Вьорваг Фарма ГмБХ і Ко. КГ» (Німеччина).

Тривалість лікування становила 4 тижні. Перед початком та наприкінці дослідження проводилось анкетування та забір сироватки крові для лабораторних досліджень.

Аналізувалась динаміка клінічних показників та результати анкетування. У всіх пацієнтів було проведено анкетування для оцінки ЯЖ та інтенсивності проявів СНН на початку дослідження. У пацієнтів з СНН анкетування проведено й наприкінці дослідження.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програмного пакету Statistica 6,0. значення досліджуваних показників представлені, як рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна характеристика пацієнтів обох груп подана в таблиці 1.

Таблиця 1

Показники пацієнтів без та з СНН

	Пацієнти без СНН	Пацієнти з СНН	
		підгрупа I	підгрупа II
Кількість пацієнтів (n)	20	20	20
Вік (роки)	47,88 \pm 3,25	42,88 \pm 4,89	51,13 \pm 3,56
Зріст (см)	174,19 \pm 3,37	170,00 \pm 2,83	166,44 \pm 1,91
Вага (кг)	74,29 \pm 4,38	71,05 \pm 5,01	73,15 \pm 4,52
ІМТ (кг/м ²)	24,32 \pm 1,08	24,73 \pm 1,40	26,57 \pm 1,77
Тривалість лікування ГД (місяці)	49,00 \pm 9,45	43,00 \pm 7,43	43,44 \pm 8,06
Годин ГД за тиждень	10,99 \pm 0,42	10,50 \pm 0,55	11,24 \pm 0,35
Сечовина сироватки перед ГД (ммоль/л)	28,19 \pm 0,56	28,24 \pm 0,61	28,22 \pm 0,58
Ультрафільтрація за ГД (л)	2,61 \pm 0,30	3,02 \pm 0,13	2,67 \pm 0,28
Kt/V	1,03 \pm 0,02	1,02 \pm 0,03	1,01 \pm 0,01
САТ вечір (мм рт. ст.)	137,94 \pm 7,28	145,63 \pm 6,37	153,75 \pm 5,67
Об'єм діурезу (л)	221,25 \pm 84,05	200,00 \pm 72,75	350,00 \pm 92,12
Гемоглобін (г/л)	100,69 \pm 1,72	101,06 \pm 1,59	100,88 \pm 1,48
Феретин(мкг/л)	261,88 \pm 4,06	260,81 \pm 3,28	261,75 \pm 3,61
Відсоток насичення трансферину (%)	28,44 \pm 0,85	28,31 \pm 0,84	28,38 \pm 0,83

Наведені в таблиці дані свідчать, що групи пацієнтів не відрізнялись за гендерним складом. Також не виявлено достовірних відмінностей за антропометричними та загально клінічними показниками між групами. Отже можна констатувати, що за цими ознаками групи пацієнтів були однорідними.

В результаті проведеного анкетування за допомогою опитувальника оцінки якості життя SF – 36 у всіх пацієнтів нами було виявлено, що є достовірні відмінності між групою хворих без СНН та підгрупами I та II (табл. 2).

Таблиця 2

Показники якості життя пацієнтів без та з СНН (початок дослідження)

Шкали SF-36	Пацієнти без СНН n=20	Пацієнти з СНН до лікування	
		Підгрупа I n=20	підгрупа II n=20
ЯЖ (бали)	74,26±8,69	49,20±4,34*	48,37±3,66*
Симптоми захворювання (бали)	81,77±3,93	65,33±4,38	68,80±3,67
Вплив на повсякденне життя (бали)	79,30±4,96	52,15±4,14	56,45±3,69
Обтяжливість захворювання (бали)	34,77±5,69	26,95±4,16*	18,36±4,19*
SF-12 (бали)	76,31±24,24	38,83±5,97*	34,56±5,62*
Фізичний сумарний компонент (бали)	46,88±6,89	30,47±5,67*	32,29±6,33*
Психічний сумарний компонент (бали)	106,25±49,34	47,19±7,29*	36,82±5,66*

Примітка: * - достовірні відмінності між групою пацієнтів без СНН та підгрупами пацієнтів з СНН (p<0,05)

Так за показником «ЯЖ» відмінності між групою хворих без СНН та підгрупою I становлять 74,26±8,69 проти 49,20±4,34, відповідно p<0,024, а між групою хворих без СНН та підгрупою II 74,26±8,69 проти 48,37±3,66, відповідно p<0,026. За «впливом на повсякденне життя» відмінності між групою хворих без СНН та підгрупами I і II становили 79,30±4,96 проти 52,15±4,14 та 56,45±3,69, відповідно p<0,002 та p<0,00005. За показниками «симптоми захворювання» - 81,77±3,93 проти 65,33±4,38 та 68,80±3,67, відповідно p<0,01 та p<0,02. За такими показниками, як обтяжливість захворювання, SF-12, фізичний сумарний та психічний сумарний компонент показники достовірно не

відрізнялись між групами. Показники ЯЖ між підгрупами I та II достовірно не відрізнялись.

Отже можна констатувати, що СНН знижує ЯЖ у пацієнтів, які лікуються програмним гемодіалізом.

Аналіз впливу габапентину на інтенсивність проявів СНН, що проводився з використанням візуально-аналогової шкали, показав достовірне зменшення балів у пацієнтів підгрупи II після проведеного лікування з 51,25±2,79 до 35,83±3,77 (p<0,01). У групі порівняння (підгрупа I) різниці між показниками не виявлено. Це свідчить, що габапентин зменшує інтенсивність проявів СНН, шляхом зменшення неприємних відчуттів (табл. 3).

Таблиця 3

Інтенсивність проявів СНН до та після лікування габапентином

	Інтенсивність проявів СНН (бали)
Пацієнти з СНН (початок дослідження)	
підгрупа I	45,83±2,40
підгрупа II	51,25±2,79*
Пацієнти з СНН (кінець дослідження)	
підгрупа I	45,42±2,26
підгрупа II	35,83±3,77*

Примітка: * - достовірні відмінності (p<0,05)

Ефект лікування габапентином ми оцінювали, як: добрий (відсутність всіх симптомів захворювання після проведеного лікування, або зменшення інтенсивності симптомів СНН за шкалою понад 70%), задовільний (зменшення інтенсивності симптомів СНН за шкалою в межах 30%-70%) та відсутність ефекту (зменшення інтенсивності симптомів СНН за шкалою менше 30%). За клінічною ефективністю пацієнти

розподілилися наступним чином: у 10 пацієнтів спостерігався добрий ефект лікування, у 7- задовільний, у 3 – ефект лікування був відсутнім.

Позитивний вплив лікування габапентином підтвердився результатами оцінки показників ЯЖ. Отримані дані констатували достовірне збільшення показників ЯЖ пацієнтів II підгрупи після лікування за більшістю шкал опитувальника SF-36 (табл. 4).

Таблиця 4

Показники якості життя пацієнтів підгрупи II до та після лікування габапентином

Шкали SF-36	Підгрупа II (до лікування габапентином) n=20	Підгрупа II (після лікування габапентином) n=20
ЯЖ (бали)	48,37±3,66**	51,21±3,39**
Симптоми захворювання (бали)	68,80±3,67*	72,62±3,14*
Вплив на повсякденне життя (бали)	56,45±3,69*	61,81±3,47*
Обтяжливність захворювання (бали)	18,36±4,19	18,75±4,13
SF-12 (бали)	34,56±5,62**	40,21±5,46**
Фізичний сумарний компонент (бали)	32,29±6,33*	38,02±6,25*
Психічний сумарний компонент (бали)	36,82±5,66	36,90±4,85

Примітка: * - достовірні відмінності (p<0,05)

** - достовірні відмінності (p<0,01)

Наведені в таблиці 5 дані демонструють, що на кінець дослідження показники ЯЖ у групі пацієнтів, котрі одержували габапентин (під-

група II) за шкалами «Симптоми захворювання» та «Вплив на повсякденне життя» є достовірно більшими, ніж у групі порівняння (підгрупа I).

Таблиця 5

Показники якості життя пацієнтів з СНН (кінець дослідження)

Шкали SF-36	Пацієнти з СНН після лікування	
	підгрупа I n=20	підгрупа II n=20
ЯЖ (бали)	49,53±4,22	51,21±3,39
Симптоми захворювання (бали)	63,61±4,31*	72,62±3,14*
Вплив на повсякденне життя (бали)	52,54±4,20*	61,81±3,47*
Обтяжливність захворювання (бали)	26,95±4,16	18,75±4,13
SF-12 (бали)	39,29±5,83	40,21±5,46
Фізичний сумарний компонент (бали)	31,51±5,47	38,02±6,25
Психічний сумарний компонент (бали)	47,08±7,26	36,90±4,85

Примітка: * - достовірні відмінності між підгрупами (p<0,05)

У пацієнтів групи порівняння (1 підгрупа) достовірних відмінностей у між показниками ЯЖ на початку спостереження та в кінці не виявлено.

Виходячи з цих даних можна зробити висновок, що прийом габапентину має позитивний вплив на ЯЖ гемодіалітичних пацієнтів з СНН.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень показали:

1. СНН істотно погіршує ЯК пацієнтів, які лікуються програмним ГД.
2. Габапентин має здатність зменшувати інтенсивність проявів СНН, шляхом зменшення неприємних відчуттів (парестезій).
3. Застосування габапентину впродовж 4 тижнів у дозі 300 мг на ніч покращує показники ЯЖ пацієнта з СНН, які лікуються програмним ГД.
4. У 50% пацієнтів, що отримували габапентин ефективність лікування оцінена як добра, у 30%- як задовільна, у 20% пацієнтів ми не отримали бажаного ефекту лікування.
5. Ускладнення, або побічні ефекти лікування не констатовані ні у одного пацієнта.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Mosconi P. Quality of Life and instruments in end-stage renal disease / P. Mosconi, G. Appolone, G. Mingardi // *J. Nephrology*. – 2008. – Vol. 21, Suppl. 13. – P. 107-112.
2. Kavanagh D. Restless legs syndrome in patients on dialysis/ D. Kavanagh, S. Siddiqui, C. Geddes // *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. – 2004. – Vol. 43. – P. 763-771.
3. Sleep disorder in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy / G. Merlino, A. Piani, P. Dolso [etal.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. – Vol. 21, №1. – P. 184-190.
4. Insomnia in maintenance haemodialysis patients / M. Sabbatini, B. Minale, A. Crispo [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2002. – Vol. 17. – P. 852-856.
5. Walker S. Sleep complaints are common in a dialysis unit / S. Walker, A. Fine, M. Kryger // *Am J Kidney Dis*. – 1995. – Vol. 26. – P.751-756.
6. Holley J. L. A comparison of reported sleep disorders in patients on chronic hemodialysis and continuous peritoneal dialysis / J. L. Holley, S. Nespore, R. Rault R // *Am J Kidney Dis*. – 1992. – Vol. 19. – P. 156-161.
7. Hening W. A. Clinical significance of RLS / W. A. Hening, R. P. Allen, K. R. Chudhuri [et al.] // *Mov Disord*. – 2007. – Vol. 22, Suppl. 18. – P. 395-400.
8. Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment / G. La Manna, F. Pizza, E. Persici, O. Baraldi // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2011. – Vol. 26. – P. 1976-1983.
9. An algorithm for the management of restless legs syndrome / M. H. Silber, B. L. Ehrenberg, R. P. Allen [etal.] // *Mayo Clin Proc*. – 2004. – Vol. 79. – P. 153-161.

Надійшла до редакції 21.11.2011

Прийнята до друку 8.12.2011