

Лечение болевого синдрома при полиневропатиях

О.С. Левин

Кафедра неврологии РМАПО, Москва

Полиневропатия – заболевание периферической нервной системы, характеризующееся диффузным, относительно симметричным поражением нервных волокон и проявляющееся моторными, сенсорными и вегетативными симптомами. Боль, наряду с парезами, амиотрофиями, выпадением сухожильных рефлексов, изменением чувствительности, дисфункцией кардиоваскулярной системы, трофическими расстройствами, относится к наиболее частым проявлениям полиневропатий [1]. Зачастую именно боль бывает основной жалобой пациентов с полиневропатиями и решающим фактором, снижающим качество их жизни. Боль при полиневропатиях является классическим примером невропатической боли, которая, в отличие от наиболее частой – ноцицептивной боли – связана не с раздражением болевых рецепторов, передающихся в ЦНС, а с изменением свойств соматосенсорных нервных волокон [2]. Высокая интенсивность и стойкость невропатической боли, её особый, часто мучительный характер, резистентность к традиционным методам обезболивания придают этой проблеме исключительную актуальность [2, 6, 7].

Особенности болевого синдрома при полиневропатиях

По характеру боль при полиневропатиях бывает различной, но наиболее характерна постоянная жгучая, зудящая, мозжащая или холодящая, реже отмечается более острая пронизывающая, простреливающая, режущая, рвущая, колющая [1, 3, 6]. Боль обычно сопровождается изменением чувствительности и, как правило, локализуется в той же зоне. В большинстве случаев боль начинается с наиболее дистальных отделов – подошвенной поверхности стоп, что объясняется опережающим

поражением наиболее длинных нервных волокон, а затем, как и другие симптомы полиневропатии, может распространяться в проксимальном направлении (т. е. имеет полиневропатический тип распределения) [6].

Боль может быть спонтанной или вызванной. К вызванной боли относится гипералгезия и аллодиния. Гипералгезия характеризуется усилением болевой чувствительности, в результате чего относительно интенсивная боль может индуцироваться сравнительно слабым болевым раздражением. Аллодиния характеризуется возникновением болевого ощущения при неболевом раздражении – прикосновении, лёгком давлении, штриховом раздражении или разминании (механическая аллодиния), воздействии слабого термического раздражителя, который в норме не вызывает ощущения боли (холодовая или тепловая аллодиния), движении.

Вследствие гипералгезии и аллодинии кожа становится крайне болезненной. В типичных случаях больной не может выносить даже прикосновения шерстяного одеяла, а затем иногда и обычного постельного белья. По мере прогрессирования и углубления гипестезии боль может замещаться онемением, а болезненный участок может смещаться в проксимальном направлении. Часто боль отмечается в покое и усиливается в ночное время, нарушая сон. Постоянная, мучительная, плохо поддающаяся лечению, боль нередко приводит и к эмоциональной угнетённости, что, в свою очередь, усиливает болевые ощущения [16].

При хронических полиневропатиях в значительном числе случаев боль имеет тенденцию к спонтанному улучшению в течение нескольких месяцев, но иногда она неуклонно нарастает вместе с другими проявлениями полиневропатии. Регресс боли может свидетельствовать не только о восстановлении функций, но и о дальнейшем прогрессировании патологического процесса (в последнем случае боль уменьшается на фоне расширения зоны снижения поверхностной чувствительности).

Характер боли при полиневропатии зависит от остроты процесса, типа и калибра поражённых волокон. Выраженные болевые ощущения чаще возникают при аксональных невропатиях, протекающих с преимущественным поражением тонких волокон [1, 2, 6]. В связи с этим болевой синдром часто сопутствует нарушениям болевой и температурной чувствительности, а также вегетативно-трофическим нарушениям. Возможные причины полиневропатии с выраженным болевым синдромом представлены в табл. 1. В клинической практике самой частой причиной болезненной поли-

Таблица 1. Полиневропатии с выраженным болевым синдромом	
Нозологическая группа	Примеры
Метаболические полиневропатии	Диабетическая полиневропатия Уремическая полиневропатия
Токсические и лекарственные полиневропатии	Алкогольная полиневропатия Полиневропатии, вызванные метронидазолом, нитрофуранами, сурамином и другими средствами Полиневропатии, вызванные отравлением тяжёлыми металлами
Воспалительные полиневропатии	Синдром Гийена–Барре Полиневропатия при саркоидозе Полиневропатия при васкулитах
Полиневропатии при онкологических заболеваниях	Паранеопластические полиневропатии
Диспротеинемические полиневропатии	Амилоидная полиневропатия
Полиневропатии при инфекционных заболеваниях	Полиневропатия, вызванная ВИЧ-инфекцией Полиневропатия при клещевом боррелиозе
Наследственные полиневропатии	Порфиридная невропатия Наследственные сенсорно-вегетативные невропатии Болезнь Фабри
Идиопатические (криптогенные) полиневропатии	Идиопатическая аксональная сенсорная полиневропатия (с преимущественным вовлечением тонких волокон)

Таблица 2. Этиотропная и патогенетическая терапия при наиболее частых формах полиневропатий	
Заболевание	Вид терапии
Синдром Гийена–Барре	Плазмаферез, в/в иммуноглобулин
ХВДП	Кортикостероиды, плазмаферез, в/в иммуноглобулин, цитостатики
Диабетическая полиневропатия	Нормализация уровня сахара, нейрометаболическая терапия (α-липоевая кислота, витамины группы В), при радикулоплексопатии – кортикостероиды, плазмаферез
Алкогольная полиневропатия	Прекращение употребления алкоголя, витамин В: в комплексе с другими витаминами группы В
Другие токсические и лекарственные полиневропатии	Прекращение контакта с токсическим веществом, отмена лекарственного средства, методы детоксикации
Уремическая полиневропатия	Коррекция почечной недостаточности
Порфирийная полиневропатия	Препараты гема, высокие дозы глюкозы
Паранеопластическая полиневропатия	Оперативное, лучевое или химиотерапевтическое воздействие на первичную опухоль; кортикостероиды, в/в иммуноглобулин
Диспротеинемическая полиневропатия	Плазмаферез, в/в иммуноглобулин, кортикостероиды, цитостатики
Полиневропатия при васкулитах	Кортикостероиды, цитостатики, в/в иммуноглобулин, плазмаферез
Полиневропатия при клещевом боррелиозе	Цефалоспорины III поколения или пенициллин в/в

невропатии является сахарный диабет (диабетическая полиневропатия) [7, 16].

Патогенез боли при полиневропатии

Непосредственной причиной боли и таких сопровождающих её явлений, как гипералгезия, аллодиния или дизестезия, чаще всего является повреждение Аδ- и С-волокон [2, 16]. Феномены выпадения и раздражения при этом бывают причудливо переплетены. Детали этого процесса остаются неясными, но, по-видимому, некоторую роль играют сенситизация ноцицепторов и связанных с ними С-волокон, которая сопряжена с явлениями нейрогенного воспаления, эктопическая спонтанная активность частично повреждённых участков нервных волокон и регенерирующих аксональных отростков, эфаптическая (без участия медиатора) передача импульсов от одних аксонов к другим (например, между соматосенсорными и болевыми волокнами) при их контакте. Важное значение, по-видимому, также принадлежит вторичной функциональной реорганизации центральных нейронов под действием усиленной периферической афферентации, в частности, центральная сенситизация на уровне задних рогов спинного мозга. Одним из универсальных механизмов невропатической боли служит повышение возбудимости мембран нервных волокон, связанное с повышением экспрессии потенциал-зависимых натриевых каналов [9].

Принципы лечения боли при полиневропатиях

Лечение боли при полиневропатиях предполагает воздействие прежде всего на этиологические и патогенетические процессы (табл. 2), а также на все возможные факторы, способствующие развитию или усилению боли. Например, при диабетической полиневропатии – самой распространённой форме болезненной полиневропатии – важное место в патогенезе боли принадлежит гипергликемии, которая может снижать болевой порог и уменьшать эффект анальгетиков, поэтому норма-

лизация содержания глюкозы в крови может привести к существенному уменьшению боли [1, 16].

Невропатическая боль, в отличие от ноцицептивной боли, плохо поддаётся лечению обычными анальгетиками и НПВС, однако её можно контролировать с помощью нескольких групп нейротропных средств, воздействующих на те или иные механизмы невропатической боли. К ним относятся антидепрессанты, антиконвульсанты, местные анестетики, трамадол, опиоидные анальгетики и некоторые другие средства [9, 12, 13]. Механизм действия препаратов для лечения невропатической боли представлен в табл. 3.

Антидепрессанты оказывают умеренный эффект при хронической боли любого происхождения, но особенно важное место занимают в лечении невропатической боли. Терапевтическая эффективность антидепрессантов, назначаемых для облегчения невропатической боли, была убедительно продемонстрирована при мета-анализе ряда плацебо-контролируемых исследований. Противоболевой эффект антидепрессантов не связан непосредственно с их антидепрессивным действием, о чём свидетельствует тот факт, что он часто проявляется в значительно более низких дозах и наступает быстрее. Предполагают, что противоболевой эффект связан с усилением активности норадренергических и серотонинергических систем, оказывающих тормозящее влияние на проведение болевых импульсов по ноцицептивным путям в ЦНС [6].

Трициклические антидепрессанты обладают наиболее высокой противоболевой активностью и считаются препаратами выбора при невропатической боли. Дополнительными механизмами их действия являются блокада натриевых каналов и антагонизм по отношению к NMDA-глутаматным рецепторам, которые опосредуют гипералгезию и аллодинию [3, 8, 9]. Наиболее широко применяют амитриптилин. Начальная доза препарата составляет 10–12,5 мг на ночь, затем дозу постепенно увеличивают на 10–25 мг каждые 7 дней до достижения эффекта (максимально до 150 мг/сут). Суточную дозу принимают однократно на ночь или дробят на 2–3 при-

Таблица 3. Механизм действия препаратов для лечения невропатической боли (по S.H. Sindrup et al., 2006)					
Препарат	Блокада обратного захвата моноаминов	Блокада NMDA-рецепторов	Блокада натриевых каналов	Блокада кальциевых каналов	Стимуляция опиоидных рецепторов
Трициклические антидепрессанты	xxx	xxx	xxx		
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	xxx				
Габапентин, прегабалин				xxx	
Карбамазепин, окскар-базепин, ламотриджин			xxx		
Трамадол	xxx				xxx
Опиоиды					xxx

ёма. У некоторых пациентов противоболевой эффект достигается при назначении малых или средних доз, у других – лишь при применении в высоких дозах. При сопутствующей депрессии обычно требуется назначение более высоких доз препарата. При непереносимости амитриптилина возможно назначение других трициклических антидепрессантов, например имипрамина или кломипрамина. Пробное лечение антидепрессантами должно продолжаться, как минимум, 6–8 недель, при этом максимально переносимую дозу пациент должен принимать не менее одной-двух недель.

Хотя амитриптилин эффективен примерно у 70 % больных с невропатической болью, излишний седативный эффект, выраженное антихолинергическое действие (сухость во рту, запоры, задержка мочи и т. д.), неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему ограничивают его применение. Следует отметить, что у больных с поражением вегетативных волокон (вегетативной невропатией) и развивающейся в силу этого клинически явной или скрытой вегетативной недостаточности чувствительность к побочному действию трициклических антидепрессантов (на сердечно-сосудистую систему, систему мочеиспускания и т. д.) особенно высока. Перед назначением любого трициклического антидепрессанта обязательно предварительное проведение ЭКГ, особенно у лиц старше 40 лет. Следует ограничить применение трициклических антидепрессантов у пациентов с задержкой мочи, закрытоугольной глаукомой, когнитивными нарушениями, нарушениями равновесия и ходьбы.

При плохой переносимости трициклических антидепрессантов возможно применение тетрациклических антидепрессантов (например, мапротилена, 25–100 мг/сут) или ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксина, 150–225 мг/сут, или дулоксетина, 60 мг/сут) [8]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, пароксетин) вызывают меньше побочных действий, но оказывают менее отчетливый противоболевой эффект, что, возможно, объясняется отсутствием прямого влияния на норадренергическую передачу. Они показаны, главным образом, в тех случаях, когда боль связана с депрессией, а больной плохо переносит другие антидепрессанты [6, 8, 13].

Антиконвульсанты, по данным контролируемых исследований, уменьшают интенсивность болевых ощущений не менее чем на половину в среднем более чем у 50 % пациентов с невропатической болью. Эффективность антиконвульсантов, как и антидепрессантов, весьма вариабельна, и заранее прогнозировать, произойдёт ли ослабление боли у данного конкретного больного с помощью того или иного препарата, практически невозможно.

На данный момент у больных с болезненными полиневропатиями в контролируемых клинических испытаниях доказана эффективность двух препаратов: габапентина и прегабалина [8]. Габапентин – структурный аналог ГАМК, однако механизм его действия объясняется взаимодействием препарата с альфа2-дельта ($\alpha\delta$) – субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов. Это приводит к уменьшению выделения таких медиаторов, как глутамат и субстанция Р, и торможению прохождения ноцицептивной импульсации на уровне спинного мозга. Начальная доза габапентина – 100–300 мг на ночь. Затем суточную дозу постепенно увеличивают каждые 3–5 дней на 100–300 мг, переходя на трёхкратный приём. Средняя эффективная доза составляет 1800 мг/сут (600 мг 3 раза в день), максимальная – 3600 мг/сут. На титрование дозы габапентина может уйти от 2 до 8 недель.

Прежде чем делать вывод о неэффективности препарата, его максимально переносимую дозу следует принимать одну-две недели. Помимо уменьшения болевого синдрома, препарат может способствовать нормализации аффективного состояния пациентов и ночного сна, однако у некоторых пациентов возможно развитие нежелательной сонливости. Чтобы избежать её, большую часть дозы рекомендуется назначать на ночь. Другие побочные эффекты: головокружение, желудочно-кишечные расстройства, периферические отёки, увеличение массы тела – обычно бывают легко выражены и редко требуют отмены препарата. У пожилых лиц, а также при наличии нарушения глубокой чувствительности препарат следует применять с осторожностью, поскольку он может усугубить нарушения равновесия и ходьбы. Дозу габапентина следует ограничить и при почечной недостаточности. В целом, габапентин оказывает умеренный противоболевой эффект при полиневропатиях, однако его относительная безопасность делает его препаратом выбора в тех случаях, когда пациенты не могут принимать трициклические антидепрессанты. Прегабалин, как и габапентин, является лигандом $\alpha\delta$ -субъединицы кальциевых каналов. По показателям эффективности и безопасности он примерно соответствует габапентину, но имеет некоторые фармакокинетические преимущества, благодаря которым устраняется необходимость длительного титрования и создаются условия для более быстрого эффекта. В контролируемых исследованиях показана эффективность прегабалина при болезненной диабетической полиневропатии (в дозе 150–600 мг/сут) [6, 8].

Эффективность антиконвульсантов, блокирующих натриевые каналы, при полиневропатиях изучена хуже. Наиболее заметный представитель этой группы препаратов – карбамазепин – в течение длительного времени применяется в лечении невропатической боли и остаётся препаратом первого выбора при невралгии тройничного нерва. Карбамазепин первоначально назначают в дозе 100 мг два раза в сутки, затем её повышают до 200 мг 3–4 раза в сутки. Максимальная доза составляет 1200 мг/сут. Побочные эффекты (головокружение, атаксия, нарушение зрения, тошнота, сонливость, головная боль) менее вероятны при медленном увеличении дозы. Предпочтительнее использовать препараты карбамазепина с замедленным высвобождением, которые достаточно принимать два раза в день. Они обеспечивают более стабильную концентрацию препарата в течение суток, что снижает вероятность побочного эффекта. При недостаточной эффективности или непереносимости карбамазепина возможно применение окскарбазепина (300–1200 мг/сут). Данные об эффективности фенитоина, топирамата, ламотриджина, вальпроевой кислоты, леветирацетама в лечении боли при полиневропатиях противоречивы, тем не менее их применение может быть оправданно в резистентных случаях [3, 4, 13].

Местные анестетики, такие как лидокаин или его пероральный аналог мексикетин, наряду с антиконвульсантами относятся к препаратам, стабилизирующим клеточные мембраны. Механизм действия препаратов этого класса связан с блокадой натриевых каналов в нервных волокнах и подавлением в них эктопической спонтанной генерации импульсов. Лидокаин назначают в/в капельно в дозе 5 мг/кг в 100–200 мл изотонического раствора в течение 40–60 минут на протяжении от одной до трёх недель. В некоторых случаях короткий курс в/в инфузий лидокаина может приводить к удивительно стойкому ослаблению интенсивной боли, однако риск многочисленных побочных эф-

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ

Болевой синдром (средней и сильной интенсивности различной этиологии, в т. ч. воспалительного, травматического, сосудистого происхождения).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, вне зависимости от приёма пищи, проглатывают целиком (нельзя разламывать или жевать), запивая жидкостью. Применяется под наблюдением врача, режим дозирования и продолжительность лечения подбираются индивидуально в зависимости от выраженности болевого синдрома и чувствительности больного. Не следует назначать препарат свыше срока, оправданного с терапевтической точки зрения. Для взрослых и детей старше 14 лет рекомендованная начальная доза составляет 1–2 таблетки, интервал между приёмами препарата – не менее 6 часов. Максимальная суточная доза – 8 таблеток (300 мг трамадола и 2,6 г парацетамола). У пожилых пациентов (старше 75 лет) могут быть использованы обычные дозы. Однако

ЗАЛДИАР (Grünenthal, Германия)

Трамадола гидрохлорид 37,5 мг, парацетамол 325 мг
Таблетки п. о.

в связи с возможностью замедленного выведения интервал между приёмами препарата может быть увеличен. У пациентов с почечной недостаточностью (КК от 10 до 30 мл/мин) приём препарата должен проводиться при соблюдении 12-часовых интервалов между приёмами. Так как трамадол очень медленно выводится при проведении гемодиализа или гемофильтрации, постдиализное применение для поддержания анальгезирующего действия обычно не требуется. У больных с тяжёлыми нарушениями функции печени препарат не применяют. При умеренном нарушении функции печени следует увеличивать интервал между приёмами препарата. Риск передозировки парацетамола выше у больных с поражением печени алкогольной этиологии.

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

факторов, прежде всего на сердечно-сосудистую систему, ограничивает практическую ценность данного метода. В последние годы разработана новая лекарственная форма лидокаина – пластины для трансдермального введения препарата (трансдермальная терапевтическая система – ТТС). ТТС с лидокаином (версатис) прикрепляются к зоне максимальной болезненности (например, на область голени), особенно если в ней выявляются гипералгезия и аллодиния. Главное достоинство этой лекарственной формы заключается в отсутствии побочных эффектов, связанных с системным действием лидокаина [5]. Кроме того, пластина закры-

вает участок изменённой чувствительности от дополнительного механического раздражения. Благодаря длительному эффекту ТТС с лидокаином часто помогает успешно контролировать боль в ночное время, которая может быть для больного особенно мучительна. В плацебо-контролируемом исследовании у больных с болезненной диабетической полиневропатией применение ТТС с лидокаином привело к стойкому снижению интенсивности боли более чем на треть и существенному улучшению качества жизни за счёт повышения общей активности, настроения, способности к передвижению, трудоспособности, улучшения сна [5].

ЗАЛДИАР®

325 мг парацетамола + 37,5 мг трамадола гидрохлорида

ЕСЛИ БОЛЬ ЗАЯВЛЯЕТ О СЕБЕ

ДАЕТ
УВЕРЕННОСТЬ
В БЫСТРОМ И
БЕЗОПАСНОМ
КУПИРОВАНИИ
БОЛИ



ЗАЛДИАР (краткая инструкция). РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР П № 015588/01

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. Анальгезирующее опиоидное + анальгезирующее ненаркотическое средство. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Залдиар является комбинированным анальгетиком, содержащим трамадол и парацетамол. Благодаря парацетамолу наступает быстрое обезболивание, трамадол обеспечивает пролонгированный эффект. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Болевой синдром (средней и сильной интенсивности различной этиологии). Обезболивание при проведении диагностических или терапевтических мероприятий. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к компонентам препарата; интоксикация алкоголем, препаратами, угнетающими ЦНС; применение ингибиторов МАО; тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность; эпилепсия, не контролируемая лечением; синдром «отмены» наркотиков; возраст до 14 лет. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Доза и продолжительность лечения подбираются в зависимости от выраженности боли. Для лиц старше 14 лет начальная разовая доза 1–2 табл., интервал между приемами препарата – не менее 6 часов. Таблетки нельзя разламывать или жевать. Максимальная суточная доза – 8 табл. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ. Потливость, головокружение, головная боль, слабость, повышенная утомляемость, заторможенность, сонливость, нарушение координации движений, крапивница, зуд, тошнота, рвота, запор. ФОРМА ВЫПУСКА. По 10 или 20 таблеток, покрытых оболочкой. Одна таблетка содержит трамадола гидрохлорида 37,5 мг и парацетамола 325 мг.

Полную информацию о препарате можно найти в зарегистрированной Инструкции по медицинскому применению.

К концу исследования примерно у четверти больных, у которых отмечался особенно хороший эффект, удалось отменить другие обезболивающие препараты, перейдя на монотерапию, или, по крайней мере, значительно снизить их дозу. Аналогичные результаты получены и у пациентов с идиопатической сенсорной полиневропатией [11]. При применении ТТС с лидокаином одномоментно прикрепляют от одной до трёх пластин не более чем на 12 часов в сутки. Пробное лечение должно продолжаться не менее двух недель. При получении лечебного эффекта пластины с лидокаином могут при необходимости применяться в течение длительного времени без ослабления обезболивающего эффекта.

Трамадол (трамал) обладает обезболивающим эффектом, в основе которого лежит двойной механизм. Помимо влияния на мю-опиоидные рецепторы (его родство к ним примерно в 10 раз слабее, чем у кодеина), он способен также тормозить обратный захват серотонина и норадреналина, что, по-видимому, в значительной степени потенцирует тот умеренный обезболивающий эффект, который достигается сравнительно слабым опиоидным действием. Терапевтический эффект трамадола при болезненной полиневропатии доказан по меньшей мере в двух плацебо-контролируемых исследованиях [10].

Лечение начинают с дозы 50 мг на ночь (или 25 мг 2 раза в день), спустя 5–7 дней дозу увеличивают до 100 мг/сут. При необходимости дозу повышают до 100 мг 2–4 раза в день. Пробное лечение трамадолом должно продолжаться не менее 4 недель [9]. Эффективность может сохраняться при длительном приёме в течение 6 месяцев и более. Риск лекарственной зависимости у трамадола значительно ниже, чем у других опиоидов, и может рассматриваться как минимальный. Более того, по данным Е.Н. Adams et al. (2006), при применении трамадола в течение года признаки зависимости от препарата или злоупотребления им возникали не чаще, чем при применении НПВС [4]. Тем не менее следует соблюдать осторожность при назначении трамадола лицам, склонным к формированию лекарственной зависимости. Вероятность побочных эффектов (головокружение, тошнота, запоры, сонливость, ортостатическая гипотензия) ниже при медленном титровании дозы. С осторожностью следует назначать трамадол пожилым лицам, у которых доза препарата не должна превышать 300 мг/сут [4, 9].

Комбинация трамадола с парацетамолом (Залдиар) позволяет снизить дозу трамадола и тем самым риск побочного действия, не жертвуя анальгетическим эффектом [14]. При комбинации двух указанных препаратов, обладающих разным механизмом действия (механизм анальгетического эффекта парацетамола может быть связан с ингибирующим эффектом на центральный синтез простагландинов, возможно, за счёт торможения ЦОГ-3), возникает эффект синергизма. Адекватное обезболивание при приёме комплекса препаратов наблюдается в 1,5–3 раза чаще, чем при применении каждого из соединений в соответствующих дозах. Кроме того, для парацетамола и трамадола характерен взаимодополняющий фармакокинетический профиль, благодаря которому препарат быстро начинает действие – уже через 15–20 минут (за счёт парацетамола) и длительное время поддерживает анальгетический эффект (за счёт трамадола) [14, 15].

За счёт того что в состав Залдиара входит низкая доза трамадола (в одной таблетке содержится 37,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола), побочные эффекты при его применении (особенно тош-

нота, рвота и головокружение) возникают реже, чем при применении трамадола в минимальной рекомендуемой разовой дозе (50 мг). Более того, к настоящему времени накоплен опыт длительной терапии Залдиаром, в частности у больных с невропатической болью, болью в спине, остеоартрозами и т. д. Он свидетельствует о длительном сохранении эффекта препарата, отсутствии тенденции к развитию толерантности и лекарственной зависимости. Так, на протяжении 23-месячного открытого исследования у больных с хронической болью в спине не возникало необходимости увеличивать дозу Залдиара, что свидетельствует об отсутствии толерантности. Назначение препарата не требует длительного титрования дозы, лечение может быть начато с дозы одна-две таблетки в день, в последующем доза может быть повышена до 4 таблеток в сутки [15].

Применение других средств при невропатической боли

Для усиления анальгетического эффекта могут применяться агонисты альфа2-адренорецепторов (клонидин, тизанидин), ГАМКергические средства (баклофен, клоназепам), блокаторы NMDA-глутаматных рецепторов. При более или менее локализованной боли целесообразно наружное применение препаратов стручкового перца. Содержащийся в них капсаицин, стимулируя капсаициновые рецепторы, способствует истощению запасов в периферических тканях субстанции Р и других нейромедиаторов, с выделением которых связывают развитие гиперестезии и жгучей боли. Предпочтительнее применять 0,025–0,075 % капсаициновый крем. Препарат наносят на кожу от 2 до 4 раз в день не более 6 недель [4, 6, 9].

Последовательность применения средств для лечения невропатической боли

На сегодняшний день выбор препарата для лечения боли при полиневропатии не может быть основан ни на её характере, ни на её предполагаемом механизме, и должен проводиться эмпирически с учётом эффективности и безопасности отдельных препаратов, индивидуальной чувствительности пациента, экономической доступности, наличия у него сопутствующих заболеваний [6, 8]. Например, при серьёзной сердечно-сосудистой патологии, закрытоугольной глаукоме, выраженных вегетативных нарушениях, в частности при тенденции к ортостатической гипотензии или задержке мочи, назначения трициклических антидепрессантов следует избегать.

Ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований, в которых бы сопоставлялась действенность различных препаратов для лечения невропатической боли, их эффективность принято оценивать косвенно – по показателю NNT («числу пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться 50 % облегчения боли у одного пациента») [6, 8]. Этот показатель рассчитывается на основе данных конкретных исследований, чем он оказывается ниже (ближе к единице), тем выше средняя эффективность препарата. Этот показатель дополняется другим показателем, оценивающим безопасность препарата, – NNH («число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы получить побочный эффект, вынудивший отменить препарат («нанести вред»)»). Чем выше NNH, тем препарат более безопасен. В табл. 4 представлены указанные показатели в отношении основных средств, применяемых в лечении невропатической боли. О практической полезности препарата наиболее точно свидетельствует соотношение NNT/NNH, которое чем ниже, тем благоприятнее.

Таблица 4. Эффективность и безопасность средств для лечения невропатической боли [8]

Препараты	NNT	NNH
Трамадол	3,5 (2,4–6,4)	9,0 (6–18)
ТЦА (амитриптилин)	2,1 (1,9–2,6)	14,7 (10–25)
СИОЗСН (дулоксетин)	5,5 (3,4–14)	?
СИОЗС (пароксетин)	6,8 (3,4–44,1)	?
ТТС с лидокаином	4,4 (2,5–17,5)	?
Карбамазепин	2,3 (1,6–3,9)	21,7 (13–79)
Габапентин/прегабалин	3,9 (3,2–5,1)	17,8 (12–30)
Вальпроевая кислота	2,5 (1,8–4,1)	?
Топирамат	7,4 (4,3–28)	6,3 (5–8)
Опиоиды	2,6 (2,0–3,8)	17,1 (10–66)

Оптимальное соотношение эффективности и безопасности при болезненных полиневропатиях отмечено у трициклических антидепрессантов, габапентина (прегабалина) и трамадола, которые обычно рассматривают как препараты первого ряда у больных с болезненной полиневропатией [6, 8, 9].

При ограниченной распространённости боли к препаратам первого ряда может быть добавлена ТТС с лидокаином [6]. В любом случае каждому препарату, назначаемому пациенту с невропатической болью, надо давать полноценный шанс «проявить себя», что предполагает его назначение в адекватной дозе (при условии хорошей переносимости) на достаточно длительный период, указанный выше при описании каждого отдельного препарата [7]. Для оценки эффективности лечения болевого синдрома полезно использовать визуальную аналоговую шкалу. Обычно эффект препарата может считаться клинически значимым, если оценка по такой шкале снижается не менее чем на 50 %.

Комбинирование лекарственных средств при лечении невропатической боли

Ни один из препаратов не даёт при невропатической боли гарантированного эффекта. Поэтому хотя число одновременно принимаемых пациентом лекарственных средств по общему правилу следует стараться ограничивать, но в большинстве случаев невропатическую боль удаётся адекватно контролировать лишь с помощью комбинации двух и более средств.

Нерационально сразу же назначать комбинацию нескольких средств: первоначально следует испробовать один препарат, и лишь убедившись, что в переносимых данным пациентом дозах он оказывает лишь частичный эффект, к нему следует присоединить следующее средство, которое, как правило, обладает иным механизмом действия. В клинической практике часто комбинируют антидепрессант с антиконвульсантом, антиконвульсант с трамадолом или Залдиаром. Возможна также комбинация двух антиконвульсантов, действующих на разные ионные каналы, например габапентина и карбамазепина, однако комбинация карбамазепина и ламотриджина нерациональна. К любой из

указанных комбинаций может быть добавлена ТТС с лидокаином. Рекомендуются избегать сочетания трамадола (особенно больших доз) с ингибиторами МАО, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или серотонина и норадреналина, так как подобная комбинация может спровоцировать серотониновый синдром. С осторожностью трамадол следует назначать в комбинации с трициклическими антидепрессантами (учитывая риск серотонинового синдрома) [5].

При лечении боли необходимо широко использовать возможности не медикаментозных методов лечения (психотерапии, психофизиологической релаксации, рефлексотерапии, бальнеотерапии, чрескожной электронейростимуляции, магнитотерапии и других физиотерапевтических процедур). Нельзя забывать и о мощном ресурсе психотерапевтического воздействия, а также о том, что многие пациенты с невропатической болью исключительно чувствительны к плацебо, терапевтический потенциал которого также должен использоваться.

Литература

1. Левин О.С. Полиневропатия. М.: МИА, 2006. 496 с.
2. Строков И.А., Баринев А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2001. № 6. С. 47–54.
3. Штульман Д.Р., Левин О.С. Неврология. Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2005. 944 с.
4. Adams E.H., Brenier S., Cicero T.J. et al. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs and hydrocodone in patients with chronic pain // J. Pain Symptom Manage, 2006. V. 31(5). P. 465–476.
5. Barbano R.L., Herrmann D.N., Hart-Gouleau S., et al. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5 % lidocaine patch in diabetic polyneuropathy // Arch. Neurol., 2004. V. 61. P. 914–918.
6. Bennet M. (ed). Neuropathic pain. Oxford University Press, 2006. 176 p.
7. Berger A., Dukes E.M., Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders // Pain. 2004. V. 5. P. 143–149.
8. Fennerup N.B., Otto M., McQuay N.J. Algorithm of neuropathic pain treatment // Pain. 2005. V. 118. P. 289–305.
9. Dworkin R.H. Advances in neuropathic pain // Arch. Neurol. 2003. V. 60. P. 1524–1534.
10. Harati Y., Gooch C., Swenson M. et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy // Neurology, 1998. V. 50. P. 250–257.
11. Herrmann D.N., Barbano R.L., Hart-Gouleau S. et al. An Open-Label Study of the Lidocaine Patch 5 % in Painful Idiopathic Sensory Polyneuropathy // Pain Medicine, 2005. V. 6. P. 379.
12. Irving G.A. Contemporary assessment and management of neuropathic pain // Neurology, 2005. V. 64 (S.3). S. 21–27.
13. Leo R.J. Treatment considerations in neuropathic pain // Curr. Treatment in Neurology, 2006. V. 8. P. 389–400.
14. Medve R., Wang J., Karim S. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain // Anesthesia Progress, 2001. V. 23. P. 34–37.
15. Raffa R.B. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain // J. Clin. Pharmac. Therapeutics, 2001. V. 26. P. 257–264.
16. Vinik A.I., Mehryayan A. Diabetic neuropathies // Med Clin North Am., 2004. V. 88. P. 947–999.