

Лечение нейропатической боли: что доказано?

С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов

*Кафедра клинической фармакологии Российского государственного
медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

Хроническая нейропатическая боль может быть симптомом многих заболеваний. В США только диабетической нейропатией страдает около 3 млн. человек, постгерпетической невралгией — более 1 млн. человек. Для терапии нейропатической боли используются несколько групп лекарственных средств: опиоидные анальгетики, трамадола гидрохлорид, трициклические антидепрессанты, габапентин, лидокаин, однако пока отсутствуют данные сравнительных исследований, которые позволили бы сделать вывод о большей эффективности той или иной группы. В статье с позиций доказательной медицины обсуждаются преимущества и недостатки препаратов каждой из указанных групп.

Ключевые слова: боль, нейропатическая боль, лечение, медицина доказательств.

Нейропатическая боль (НПБ) характеризуется частичным или полным соматосенсорным изменением иннервируемого участка поверхности тела в связи с патологией периферической или центральной нервной системы и парадоксальным развитием боли и феномена гиперчувствительности в денервированной зоне и близлежащей области.

Хроническая НПБ достаточно часто встречается в клинической практике. Установить точную распространенность НПБ практически невозможно, однако только диабетической нейропатией в США страдает около 3 млн. человек, а постгерпетической невралгией — более 1 млн. человек.

В зависимости от места повреждения нервной системы выделяют центральную и периферическую хроническую НПБ. К **периферической НПБ** относят алкогольную полинейропатию, нейропатию при ВИЧ-инфекции, диабетическую нейропатию, постгерпетическую невралгию, посттравматическую невралгию и др. Примерами **центральной НПБ** служат миелопатия при ВИЧ-инфекции, постишемичес-

кая и пострадиационная миелопатия, постинсультный болевой синдром, боль при сирингомиелии и т.д. Несмотря на наличие подобного разделения, необходимо оговориться, что оба механизма (и центральный, и периферический) вносят существенный вклад в развитие большинства упомянутых синдромов НПБ.

Несмотря на все успехи современной медицины, эффективная терапия НПБ до сих пор окончательно не разработана. Важно понимать, что в связи с наличием множества вариантов НПБ и механизмов их развития единого метода лечения всех форм НПБ не существует (по крайней мере, на сегодняшний день). Поэтому для клиницистов чрезвычайно актуальным является обобщение в соответствии с принципами доказательной медицины знаний о лекарственных препаратах, которые способны облегчать НПБ и при этом обладают благоприятным профилем безопасности.

Какие характеристики должен иметь **идеальный препарат для лечения НПБ?**

- эффективность, доказанную в хорошо организованных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях;

Контактная информация: Зырянов Сергей Кенсаринович, belouspharma@mtu-net.ru

- мощное обезболивающее действие и превосходство над другими методами лечения;
- стойкий противоболевой эффект;
- благоприятный профиль безопасности;
- положительное влияние на качество жизни больных;
- невысокую стоимость.

С учетом этих критериев специалистами по лечению НПБ сформированы представления о **препаратах первой линии в лечении НПБ**, к которым в настоящее время относят:

- опиоидные анальгетики;
- трамадола гидрохлорид;
- трициклические антидепрессанты (ТЦА);
- габапентин;
- пластырь с лидокаином.

В идеале, для того чтобы решить, какой препарат служит средством выбора для лечения определенного состояния, необходимо провести клиническое исследование с прямым сравнением эффективности и безопасности всех препаратов, предназначенных для лечения этой нозологии. К сожалению, подобные клинические исследования проводятся крайне редко. Чтобы косвенно сравнить преимущества и недостатки различных лекарственных средств, могут быть использованы специальные показатели: **NNT** (number needed to treat — число пациентов, которых необходимо пролечить конкретным препаратом, чтобы достичь облегчения боли на 50% у одного больного) и **NNH** (number needed to harm — число пациентов, получавших данный препарат, на 1 случай неблагоприятной побочной реакции, приводящей к отмене препарата).

Каждый из указанных препаратов может быть использован как стартовая терапия НПБ при определенных клинических ситуациях. Ниже приведены краткое описание результатов рандомизированных клинических исследований, величины **NNT** и

NNH, а также рекомендации по использованию препаратов первой линии в терапии НПБ.

Опиоидные анальгетики

В клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности опиоидных анальгетиков в лечении НПБ, показано, что назначение, в частности, оксикодона гидрохлорида в максимальной дозе до 60 мг/сут достоверно уменьшает проявления болевого синдрома, аллодинии и длительность нетрудоспособности по сравнению с плацебо. У пациентов с диабетической нейропатией установлено, что назначение оксикодона в максимальной дозе до 120 мг/сут достоверно снижает выраженность болевого синдрома, повышает двигательную активность и улучшает сон. Новая лекарственная форма морфина сульфата (препарат с контролируемым высвобождением) также показала свое превосходство в облегчении фантомной боли по сравнению с плацебо. В перекрестном исследовании, в котором изучалась эффективность опиоидных анальгетиков, ТЦА и плацебо в лечении постгерпетической невралгии, было показано, что применение морфина имеет достоверное преимущество в облегчении боли и улучшении сна, однако влияние на физическое функционирование и настроение было не столь выраженным.

Применение опиоидов сопровождалось появлением целого ряда нежелательных явлений, в числе которых наиболее часто регистрировались запоры, седативный эффект и рвота. У пожилых пациентов назначение опиоидных анальгетиков приводило к возникновению когнитивных расстройств и ограничению подвижности, что требовало полной отмены препарата.

С крайней осторожностью следует назначать опиоиды пациентам, имевшим в анамнезе наркотическую зависимость или попытки суицида. Регулярное применение опиоидов может привести к формирова-

нию толерантности и, следовательно, необходимости увеличивать дозу анальгетика, а также к физической зависимости.

На основании результатов проведенных исследований были рассчитаны величины NNT и NNH для различных опиоидных анальгетиков: NNT для морфина составило 2,5 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,9–3,4), для оксикодона — 2,6 (ДИ 1,9–4,1), NNH для морфина — 11,3 (ДИ 2,9–147).

Трамадол

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, изучавших эффективность трамадола при диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии и нейропатии различной этиологии, было показано, что трамадол в дозе до 400 мг/сут достоверно сильнее облегчает боль по сравнению с плацебо. Трамадол также уменьшает выраженность аллодинии и улучшает качество жизни пациентов.

Применение трамадола может сопровождаться развитием головокружения, рвоты, запоров, сонливости и ортостатической гипотензии. Эти нежелательные явления чаще всего наблюдались при быстром повышении дозы препарата или при совместном назначении с другими лекарственными средствами, имевшими сходный профиль безопасности. Было отмечено повышение риска возникновения судорог у пациентов, имевших в анамнезе судорожный синдром или одновременно получавших антидепрессанты, опиоиды или нейролептики. Трамадол может спровоцировать или усилить когнитивные расстройства у пожилых пациентов. Кроме того, необходима коррекция дозы препарата у больных с заболеваниями печени и почек. Зависимость от трамадола возникает редко.

Для того чтобы уменьшить частоту возникновения неблагоприятных побочных реакций и повысить приверженность пациентов к проводимому лечению, началь-

ная доза трамадола должна составлять 50 мг 1–2 раза в день, затем ее постепенно увеличивают каждые 3–7 дней на 50–100 мг в зависимости от переносимости. Максимальная доза трамадола составляет 100 мг 4 раза в день (у пациентов старше 75 лет — 300 мг/сут).

Величина NNT для трамадола составила 3,9 (ДИ 2,7–6,7), NNH — 9,0 (ДИ 6,0–17,5).

Трициклические антидепрессанты

ТЦА — это первый класс препаратов, доказавших свою эффективность в лечении НПБ. На сегодняшний день доказано преимущество применения ТЦА (в частности, amitriptyline) по сравнению с плацебо в лечении сенсорной нейропатии при ВИЧ-инфекции, боли при повреждении спинного мозга, цисплатин-индуцированной нейропатии.

Однако, к сожалению, широкое использование ТЦА ограничивается их достаточно неблагоприятным профилем безопасности. Крайне осторожно необходимо назначать эти препараты пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, глаукомой, задержкой мочи или автономной нейропатией. Перед назначением ТЦА необходимо проведение электрокардиографии, чтобы выявить пациентов с имеющимися нарушениями проводимости, особенно в возрасте старше 40 лет. Как и опиоиды, ТЦА должны крайне осторожно назначаться тем пациентам, у которых есть риск суицида. ТЦА могут блокировать гипотензивный эффект ряда препаратов (например, клофелина), а также взаимодействовать с другими лекарственными средствами, метаболизм которых происходит при участии цитохрома P450 2D6 (например, циметидином, фенотиазинами, антиаритмиками класса IC). Amitriptyline не рекомендуют назначать пожилым пациентам из-за высокого риска серьезных неблагоприятных побочных реакций. Nortriptyline и дезипрамин имеют меньше нежелательных эффек-

тов и лучше переносятся. Нортриптилин обеспечивает сходный с amitриптилином анальгезирующий эффект при лечении постгерпетической невралгии, но его назначение сопровождается меньшей частотой развития неблагоприятных побочных реакций.

В настоящее время доказано, что анальгезирующее действие ТЦА развивается независимо от их антидепрессивного эффекта. Для уменьшения риска неблагоприятных эффектов ТЦА следует назначать в низкой стартовой дозе (10–25 мг один раз в день на ночь), а затем титровать дозу каждые 3–7 дней по 10–25 мг в зависимости от переносимости. Рекомендуемые эффективные дозы препаратов составляют 75–150 мг/сут.

Рассчитанные величины NNT для ТЦА находятся в диапазоне 2,0–3,0, NNH – 14,7 (ДИ 10,2–25,2).

Габапентин

Эффективность применения габапентина при хронической НПБ в настоящее время доказана у пациентов с постгерпетической невралгией, диабетической нейропатией, фантомной болью, синдромом Гийена–Барре, а также с острой и хронической болью вследствие повреждения спинного мозга. Габапентин в дозе до 3600 мг/сут статистически значимо уменьшал выраженность болевого синдрома по сравнению с плацебо, улучшал сон, настроение и качество жизни пациентов.

Применение габапентина может сопровождаться развитием сонливости, головокружения, редко — гастроинтестинальными расстройствами и незначительными периферическими отеками. Обычно возникновение этих неблагоприятных побочных реакций не требует прекращения терапии. Назначение габапентина может спровоцировать или усилить проблемы с походкой и равновесием, а также когнитивные расстройства, особенно у пожилых пациентов.

Требуется коррекция дозы препарата у больных с почечной недостаточностью. Тем не менее габапентин хорошо переносится, достаточно безопасен и благодаря отсутствию лекарственных взаимодействий может назначаться в комбинации с другими лекарственными средствами, применяемыми для лечения хронической НПБ.

Для снижения частоты развития неблагоприятных побочных реакций и повышения приверженности пациентов к проводимой терапии габапентин должен назначаться в низкой стартовой дозе (100–300 мг на ночь или 100–300 мг 3 раза в день) с постепенным повышением дозы каждые 1–7 дней на 100–300 мг. Рекомендуемая доза габапентина для лечения НПБ составляет 1800–3600 мг/сут.

Величина NNT составляет 3,8 (ДИ 3,1–5,1), NNH – 26,1 (ДИ 14,1–170).

Пластырь с лидокаином

Эффективность применения пластыря с 5% лидокаином убедительно доказана при различных видах НПБ. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях установлено, что применение пластыря с лидокаином достоверно облегчает проявления болевого синдрома у пациентов с постгерпетической невралгией по сравнению с плацебо. На основании полученных данных Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило применение данного препарата в качестве стартовой терапии у пациентов с постгерпетической невралгией. Показано, что назначение пластыря с лидокаином в течение 3 нед достоверно уменьшает выраженность болевого синдрома и улучшает качество жизни у пациентов с диабетической нейропатией.

Применение пластыря с лидокаином эффективно и при болевых синдромах смешанного генеза. При использовании пластыря с лидокаином по поводу люм-

балгии отмечалось статистически значимое улучшение состояния пациентов начиная с 3-й недели лечения. При остеоартрите применение препарата в течение 2 нед на фоне стабильной системной анальгетической терапии приводило к достоверному снижению выраженности болевого синдрома на 29% и улучшению качества жизни больных.

Пластырь с 5% лидокаином — это топический анальгетик с минимальной системной биодоступностью. При использовании в соответствии с инструкцией (одновременное наклеивание до 3 пластырей на максимальный срок до 12 ч в сутки) только $3 \pm 2\%$ от общей дозы лидокаина абсорбируется и попадает в системный кровоток. Стабильная концентрация лидокаина в плазме крови достигается к 3-му дню применения пластыря в максимально рекомендуемой дозе и в дальнейшем не нарастает. Максимальная концентрация лидокаина в плазме на 5-й день применения примерно в 60 раз ниже, чем потенциально токсичная.

Проведенные клинические исследования свидетельствуют также о благоприятном профиле безопасности пластыря с лидокаином. Среди нежелательных явлений наблюдались незначительное или умеренное локальное покраснение кожи, сыпь и раздражение с одинаковой частотой при использовании как пластыря с лидокаином, так и плацебо. Процедура удаления пластыря переносилась хорошо, сопровождаясь лишь незначительными и кратковременными болевыми ощущениями.

Благодаря минимальной системной абсорбции не наблюдалось системных эффектов лидокаина, в том числе влияния на деятельность сердечно-сосудистой или центральной нервной системы. Практически полное отсутствие системного эффекта позволяет назначать пластырь с лидокаином совместно с любыми другими препаратами для лечения НПБ.

NNT по результатам исследований препарата при постгерпетической невралгии составляет 4,4 (ДИ 2,5–17,5). Рассчитать показатель NNH не представляется возможным в связи с благоприятным профилем безопасности препарата, сравнимым с плацебо.

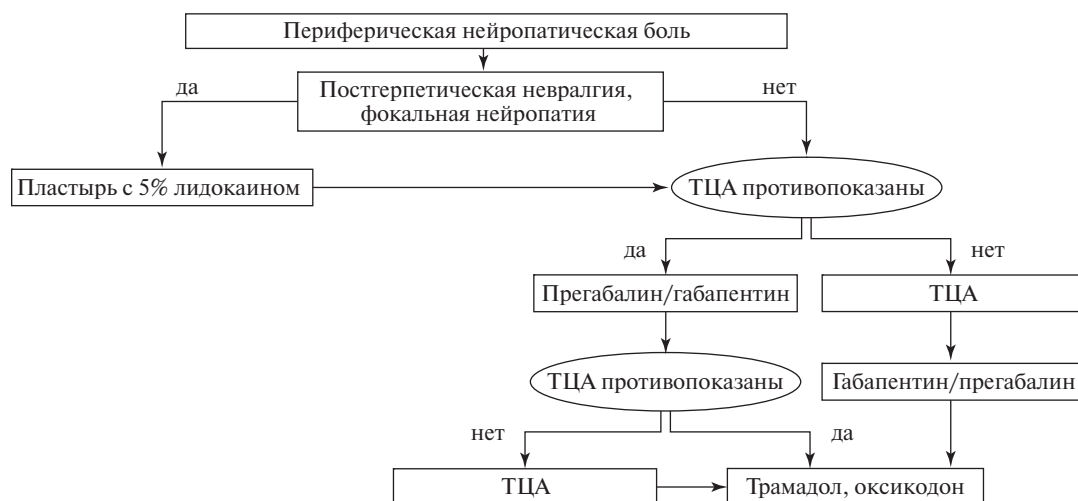
Выбор препарата для лечения НПБ

Итак, все обсуждавшиеся препараты первой линии показали высокую **эффективность** в лечении НПБ, которая достоверно не различалась по показателю NNT. Однако исследования свидетельствуют и об определенных различиях указанных препаратов.

По безопасности преимущество имеет пластырь с лидокаином в связи с практически полным отсутствием системных нежелательных эффектов. ТЦА, напротив, имеют целый ряд ограничений в применении, связанных с их профилем безопасности. Применение ТЦА должно быть ограничено у пациентов с нарушениями внутрисердечной проводимости, аритмиями, инсультом, инфарктом миокарда, пожилых больных. У пациентов с почечной недостаточностью необходима коррекция доз габапентина и трамадола. ТЦА могут быть показаны больным, у которых хронический болевой синдром сопровождается депрессивными расстройствами и нарушениями сна (однако надо учитывать повышение риска суицида).

У большого числа пациентов отмечается **болевой синдром смешанного генеза** (например, сочетание нейропатической и не нейропатической боли при остеоартрите), в этом случае показано назначение препаратов, эффективных при обоих типах боли (опиоиды, трамадол, пластырь с лидокаином).

Наступление обезболивающего эффекта отмечается быстрее при назначении пластыря с лидокаином, опиоидов и трамадола по сравнению с габапентином и ТЦА, что



Алгоритм выбора препарата для лечения периферической НПБ.

объясняется медленным титрованием дозы последних. Габапентин, пластырь с лидокаином и опиоидные анальгетики меньше вступают в лекарственные взаимодействия, чем трамадол и ТЦА.

Трудно заранее предсказать, у какого числа пациентов назначение одного из пяти препаратов первой линии вызовет адекватное облегчение боли. Даже в пределах одной группы препаратов одно из лекарств может вызывать обезболивающий эффект, а другое — нет. Так, в одном из перекрестных исследований среди 31 пациента с постгерпетической невралгией у 5 человек адекватное обезболивание было достигнуто при назначении нортриптилина (но прием amitriptилина не приводил к облегчению боли), а у 4 пациентов наблюдалась обратная картина. Нейропатическая боль представляет собой патологический процесс с множеством механизмов развития, поэтому вполне объяснимо, что если анальгезирующего эффекта не было достигнуто при назначении одного из препаратов, то адекватное обезболивание может наблюдаться при назначении другого препарата первой линии.

На основании приведенных данных можно предложить алгоритм выбора препарата для лечения периферической НПБ (рисунок). Результативность лечения больных с НПБ может повысить только выбор анальгетика, эффективность и безопасность которого оценены в соответствии с современной концепцией доказательной медицины.

Рекомендуемая литература

- Baron R. Mechanism of disease: neuropathic pain — a clinical perspective // *Neurology*. 2006. V. 2. № 2. P. 95–106.
- Dworkin H.R., Backonja M., Rowbotham M.C. et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations // *Arch. Neurol.* 2003. V. 60. № 11. P. 1524–1534.
- Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal // *Pain*. 2005. V. 118. P. 289–305.
- Gilron I., Watson C.P., Cahill C.M., Moulin D.E. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician // *CMAJ*. 2006. V. 175. № 3. P. 265–275.

Treatment for Neuropathic Pain: What Is Proved?

S.K. Zyryanov and Yu.B. Belousov

Chronic neuropathic pain can be a symptom of many diseases. Only about 3 million persons in the USA suffers diabetic neuropathy and more than 1 million persons — postherpetic neuralgia. Some groups of medical products are used for treatment of neuropathic pains: opioid analgetics, tramadol hydrochloride, tricyclic antidepressants, gabapentin, lidocaine. However the data of comparative researches which would allow to draw a conclusion about greatest efficiency of this or that group are absent. In the article advantages and defects of preparations of each of the indicated groups are discussed using the principles of evidence-based medicine.

Key words: pain, neuropathic pain, treatment, evidence-based medicine.

Книги Издательского холдинга “Атмосфера”



Эмфизема легких: Монография / Под ред. Аверьянова А.В. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.).

Вторая монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с эмфиземой легких. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, лечение. Представлено описание гетерогенных форм эмфиземы легких — у больных хронической обструктивной болезнью легких, с дефицитом α_1 -антитрипсина, синдромом Маклеода, в детской популяции, старческой эмфиземы. В монографии обсуждаются современные технологии хирургического лечения эмфиземы, включая трансплантацию и эндобронхиальную редукцию объема легких. 136 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.