

ФАРМАКОТЕРАПИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Г.Р. Табеева, Ю.Э. Азимова

Отдел неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ ГОУ ВПО
“Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздравсоцразвития РФ, Москва

Невропатическая боль (НБ) широко распространена в популяции, а лечение пациентов с НБ представляет значимую медицинскую проблему. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в Российской Федерации и других странах, до 80 % пациентов с НБ получают нерациональную терапию. В статье представлены алгоритмы лечения НБ при различных неврологических заболеваниях в соответствии рекомендациями Европейской федерации неврологических обществ пересмотра 2010 г.

Ключевые слова: невропатическая боль, габапентин, Габагамма

Neuropathic pain (NP) is widespread in the population, and treatment of patients with NP is a significant medical problem. According to epidemiological studies in the Russian Federation and other countries, up to 80 % of patients with NP receive irrational therapy. The article presents algorithms for treatment of NP in various neurological diseases in agreement with the European Federation of Neurological Societies guidelines 2010.

Key words: neuropathic pain, gabapentin, Gabagamma

Невропатическая боль (НБ) – боль, вызванная повреждением соматосенсорной системы, является широко распространенной патологией. Так, в европейских странах распространенность НБ среди населения составляет 7–8 % [1, 10, 23]. В России НБ выявляется у 17 % пациентов, которые обращаются к врачу с жалобами на боль [5]. Согласно данным крупного эпидемиологического исследования, наиболее часто в российской популяции НБ проявляются болями в поясничном отделе позвоночника (34,7 %), в шейном отделе позвоночника (11,9 %), возникают при диабетической невропатии (10,6 %). Более редко НБ отмечают при тригеминальной невралгии (ТГН; 5,8 %), туннельных невропатиях (5,7 %), постгерпетической невралгии (ПГН; 4,1 %), боли в грудном отделе позвоночника (3,9 %), комплексном регионарном болевом синдроме (КРБС) – 3,7 % [5]. Было также показано, что НБ, связанная с дорсалгией, чаще встречается среди пациентов среднего возраста, тогда как НБ в рамках диабетической невропатии более характерна для лиц старшего возраста.

В российском эпидемиологическом исследовании НБ также изучалась клиническая картина болевого синдрома. Было показано, что 59,2 % пациентов испытывают постоянные боли с выраженными обострениями средней продолжительностью 3,8 месяца,

интенсивность НБ составляет в среднем 5,0–7,2 балла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – от умеренной до очень сильной. Наибольшая интенсивность боли характерна для больных КРБС, дорсалгиями и острой полирадикулоневропатией. Наиболее частыми симптомами у пациентов с НБ были онемение (79,7 %), жгучие боли (64,8 %), стреляющие (ощущение удара электрическим током, 63,4 %), температурная аллодиния (51,1 %) [5].

Несмотря на разнообразие методов и подходов к терапии НБ, ведение таких больных в большинстве случаев недостаточно оптимально. Данные, полученные как в зарубежных эпидемиологических исследованиях, так и в российском исследовании ЕРИС, свидетельствуют, что при НБ пациентам наиболее часто назначают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и простые анальгетики, тогда как препараты первой линии терапии НБ используются врачами значительно реже. Так, 80 % пациентов, вошедших в исследование, ранее получали терапию анальгетиками и у большинства из них лечение было неэффективным. Более того, анальгетики и НПВС рекомендовались пациентам с ТГН и диабетической полиневропатией, т. е. в тех случаях, когда их применение совершенно не оправданно; 15 % пациентов вообще не получали обезболивающей терапии, хотя в этом нуждались. Впервые в рамках исследования ЕРИС

95 % пациентов с невропатическим болевым синдромом была рекомендована специфическая терапия НБ [6].

Вместе с тем за последние несколько лет были опубликованы результаты серии контролируемых исследований, в которых изучалась эффективность средств для лечения НБ в рамках различных неврологических заболеваний. На основе данных этих исследований в 2010 г. были пересмотрены и опубликованы рекомендации Европейской федерации неврологических обществ по фармакологии НБ [8].

Болевая полиневропатия

Болевая полиневропатия является одной из наиболее частых причин НБ. Диабетическая и недиабетическая невропатии схожи по клиническим проявлениям и эффективности противоболевой терапии. Важным аспектом терапии диабетической болевой невропатии является контроль уровня глюкозы, а также специфическая метаболитическая терапия (тиоктовой кислотой), позволяющая уменьшить как болевые проявления, так и риск прогрессирования заболевания. Эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА) в лечении НБ при болевой полиневропатии изучена достаточно подробно, хотя большинство контролируемых исследований не были многоцентровыми [20]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) также доказали свою

эффективность в терапии НБ. В трех исследованиях была показана эффективность венлафаксина, а в других трех работах — эффективность дулоксетина в лечении НБ при диабетической полиневропатии [14, 15, 22]. Габапентин и прегабалин — препараты группы антиконвульсантов со специфическим противоболевым действием, также доказали свою эффективность в терапии НБ при болевых формах невропатии [24]. Так, в исследовании M. Vasconja и соавт. [9] показано, что габапентин в дозе 1200–3600 мг/сут достоверно снижает интенсивность боли (по ВАШ) у пациентов с болевой формой диабетической невропатии, а также улучшает качество ночного сна у этой категории больных. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ по лечению НБ, другие антиконвульсанты, такие как карбамазепин, топирамат, ламотриджин и вальпроевая кислота, имеют ограниченную эффективность в терапии НБ при болевых формах невропатии. Опиоид трамадол снижает интенсивность боли при болевой невропатии, но вызывает выраженные побочные эффекты и формирование зависимости [8]. Недавно были опубликованы результаты исследований, в которых показана эффективность ботулотоксина [26], дериватов нитратов [7] и нового класса препаратов — агонистов никотиновых рецепторов [18, 19].

Таким образом, согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ пересмотра 2010 г., препаратами первой линии лечения НБ при болевых невропатиях являются габапентин, препараты группы СИОЗСН (дулоксетин и венлафаксин) и ТЦА.

Постгерпетическая невралгия

ПГН — другая нозологическая форма, проявляющаяся развитием НБ. Риск развития ПГН увеличивается с возрастом. Так, среди пациентов, перенесших *herpes zoster* в возрасте 55–59 лет, ПГН развивается у 27 %, в возрасте 60–69 лет — у 47 %, а среди пациентов старше 70 лет — у 73 % больных [2, 3]. Таким образом, большинство пациентов с ПГН — лица старшего и пожилого возраста. Препаратами выбора явля-

ются антиконвульсанты с противоболевым действием — габапентин и прегабалин. Эффективность габапентина в терапии ПГН схожа с эффективностью нортриптилина, однако габапентин имеет гораздо лучший профиль безопасности, чем ТЦА [12], что является немаловажным критерием в подборе терапии для пожилых пациентов. Эффективность вальпроевой кислоты в лечении ПГН была доказана лишь в одном небольшом контролируемом исследовании [11]. ТЦА эффективны в лечении НБ при ПГН, и по эффективности эта группа препаратов превосходит препараты группы СИОЗС [18, 19]. Сравнения эффективности СИОЗС и СИОЗСН в лечении постгерпетической невралгии не проводилось. Опиоиды по своей эффективности у данной категории пациентов сопоставимы с ТЦА, но их прием ограничен побочными эффектами и развитием зависимости.

Для терапии НБ у пациентов с постгерпетической невралгией также используются наружные средства. Несмотря на то что пластыри с 5 %-ным лидокаином доказали свою эффективность и безопасность в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях, этот метод терапии уступает системному введению лекарственных средств. Пластыри с лидокаином рекомендуются использовать пожилым пациентам с сопутствующими заболеваниями при непереносимости антидепрессантов и антиконвульсантов с противоболевым действием. Другим наружным средством с доказанной эффективностью в терапии постгерпетической невралгии является 0,075 %-ный капсаицин. Тем не менее проведение плацебо-контролируемых исследований с капсаицином ограничено, т. к. подбор плацебо в данной ситуации затруднителен. В контролируемых исследованиях сравнивалась эффективность капсаицина в различных дозах, большая доза оказалась достоверно эффективнее. Недавно проведенные исследования эффективности антагонистов NMDA-(N-метил-D-аспартат)-рецепторов лоразепама и селективных ингибиторов циклооксигеназы II показали негативные результаты [21].

Таким образом, препаратами первой линии лечения постгерпетической невралгии являются антиконвульсанты с противоболевым действием габапентин и прегабалин, а также ТЦА. Поскольку ПГН наиболее часто возникает у лиц пожилого возраста, ТЦА следует назначать с осторожностью.

Центральная невропатическая боль

Наиболее частыми причинами центральной НБ боли являются инсульт (центральная постинсультная боль), травма спинного мозга и рассеянный склероз. ТЦА, эффективность которых была доказана в терапии центральной постинсультной боли, оказались неэффективными в лечении НБ при спинальной травме. В последующих работах было показано, что ТЦА эффективны в терапии центральной НБ, сочетающейся с депрессией [16].

Исследований эффективности СИОЗСН при центральной НБ не проводилось. Среди антиконвульсантов с противоболевым действием свою эффективность в терапии центральной НБ доказал габапентин [17]. Несколько небольших исследований эффективности ламотриджина дали противоречивые результаты, другие антиконвульсанты оказались неэффективными. Кроме того, были проведены исследования эффективности других средств (опиоидов, мексалетина, трансдермальной системы с S-кетаминном), однако использование этих средств было ограничено развитием побочных эффектов [8].

Таким образом, согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ, препаратами выбора терапии центральной НБ служат габапентин и амитриптилин. ТЦА в большей степени эффективны у пациентов с депрессией.

Невропатическая боль при других заболеваниях

При НБ, связанной с онкологическим заболеванием, наибольшей эффективностью обладает габапентин [8], меньшей — ТЦА; препараты вальпроевой кислоты неэффективны. У пациентов с ПГН все классы препаратов обладают ограниченной

Таблица 1. Схема титрования препарата Габагамма для пациентов с избыточной массой

Дни	Время приема препарата			Итого, мг
	утро, мг	день, мг	вечер, мг	
1			400, мг	400
2, 3		400	400	800
4, 5, 6	400	400	400	1200
7, 8, 9, 10	400	400	800	1600
11, 12, 13, 14	400	800	800	2000
С 15-го дня	Возможно увеличение дозы до 3600 мг/сут			

эффективностью: в определенных подгруппах была показана эффективность габапентина, антидепрессантов, ботулотоксина [13]. При НБ у пациентов с радикулопатией прегабалин, ТЦА и опиоиды оказались неэффективными [8]; слабый эффект был получен лишь при применении комбинации ТЦА и опиоидов. У пациентов с фантомными болями была доказана эффективность трамадола, морфина и габапентина [25].

Таким образом, согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ 2010 г., ТЦА amitriptилин (25–150 мг/сут) и антиконвульсанты с противоболевым действием габапентин (1200–3600 мг/сут) и прегабалин (150–600 мг/сут) являются препаратами выбора лечения любого типа НБ, за исключением невралгии тройничного нерва и ПГН у пожилых пациентов. СИОЗСН дулоксетин (60–120 мг/сут) и венлафаксин (150–225 мг/сут) могут быть также рекомендованы как препараты первой линии лечения НБ при болевых полиневропатиях. Согласно сравнительным исследованиям, ТЦА не превосходят габапентин по эффективности, однако чаще вызывают побочные эффекты. По данным мета-анализа, габапентин и прегабалин имеют схожие эффективность и переносимость [8]. Опиоид трамадол (200–400 мг/сут) и крем капсаицин являются препаратами второй линии, а опиаты – средствами третьей линии. Комбинированная терапия рекомен-

дована пациентам при неэффективности монотерапии перечисленными препаратами.

Габапентин является синтетическим аналогом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), а его биохимические свойства позволяют воздействовать на несколько звеньев патогенеза НБ. Основной мишенью фармакологического действия габапентина являются $\alpha 2\delta 2$ -субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов. Габапентин препятствует току ионов кальция внутрь нейронов, снижая гипервозбудимость клеточных мембран, синаптическую трансмиссию и сенситизацию ноцицептивных нейронов. Кроме этого он ограничивает повторное возникновение Na^+ -зависимых потенциалов действия, что снижает эктопическую активность поврежденных нервных волокон. Доказанным является свойство габапентина потенцировать синтез ГАМК, что приводит к повышению активности глутаматдекарбоксилазы и активации антиноцицептивной системы. Прямое воздействие габапентина на ГАМКв-рецепторы также обуславливает противоболевое и миорелаксирующее действия препарата.

Механизм действия габапентина может быть связан не только с воздействием на ГАМКергическую систему, но и с антиглутаматергическим эффектом. Габапентин не обладает непосредственным действием на NMDA-рецепторы, однако ингибирует синтез

глутамата. Предполагается также, что габапентин обладает свойствами антагониста AMPA-рецепторов.

В России на сегодняшний день один из наиболее популярных и проверенных препаратов группы антиконвульсантов Габагамма (габапентин) (“Вёрваг Фарма”, Германия). В экспериментальных исследованиях показано, что эффект Габагаммы на ганглионарные нейроны обусловлен действием на потенциал-зависимые кальциевые каналы нейронов, при этом Габагамма имеет высокую специфичность к первичным ноцицептивным нейронам с миелинизованными волокнами как в норме, так и в условиях невропатических расстройств при сахарном диабете. Отличительным свойством Габагаммы является отсутствие влияния на нейроны, не принимающие участия в формировании болевых ощущений, что обуславливает высокую безопасность препарата [4].

Особенностью данного лекарственного препарата является его уникальная дозировка – 400 мг. Благодаря ее наличию есть возможность использовать более гибкую схему титрования, которая позволяет полностью избежать развития побочных эффектов, таких как сонливость и головокружения в первые дни приема.

В настоящее время во врачебной практике часто используются ниже указанные схемы титрования препарата Габагамма для различных групп пациентов.

Таблица 2. Схема титрования препарата Габагамма для пациентов, которые испытывают избыточную сонливость в утренние часы

Дни	Время приема препарата			Итого
	утро, мг	день, мг	вечер, мг	
1			400	400
2		300	400	700
3, 4, 5, 6	300	300	400	1000
7, 8, 9, 10	300	400	400	1100
11, 12, 13, 14	400	400	800	1600
С 15-го дня	Возможно увеличение дозы до 3600 мг/сут			

В первой схеме дозировка 400 мг является оптимальной для крупных пациентов, которые имеют либо рост выше среднего, либо избыточную массу тела (табл. 1).

В табл. 2 оптимально подобрана суточная доза для такой категории больных, которые при назначении стандартной дозировки 600 мг на ночь в первые дни приема препарата

испытывают избыточную сонливость в утренние часы. А назначение дозировки 300 мг на ночь не является достаточной для купирования болевого синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боль. Руководство для врачей и студентов / Под редакцией Н.Н. Яхно. М., 2009. С. 304.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Диагностика и фармакотерапия нейропатической боли // РМЖ. 2009. № 20. С. 1389–1394.
3. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М., 2007. С. 192.
4. Романенко С.В., Костюк П.Г., Костюк Е.П. Перспективы применения препарата габагамма для лечения диабетических полинейропатий // Наука та інновації 2009. № 6. С. 64–9.
5. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль 2008. №3. С. 24–32.
6. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли (EPIC Study). Лечение невропатической боли // Consilium Medicum 2008. № 2.
7. Agrawal RP, Choudhary R, Sharma P, et al. Glyceril trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:161–67.
8. Attala N, Cruccia G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–23.
9. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. // *J Am Med Ass* 1998;280:1831–36.
10. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–87.
11. Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, et al. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial-the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:358–63.
12. Gilron I, Baley JM, Tu D, et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain : a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374:1252–61.
13. Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS, et al. Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study. *Pain* 2008;138:255–66.
14. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, et al. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008;22:241–45.
15. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007;29:2536–46.
16. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 2009;9:857–68.
17. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehab* 2007;88:1547–60.
18. Rowbotham MC, Rachel Duan W, Thomas J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2009;146:245–52.
19. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, et al. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain* 2005; 6:741–46.
20. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005454.
21. Shackelford S, Rauck R, Quesy S, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of a selective COX2 inhibitor GW406381 in patients with postherpetic neuralgia. *J Pain* 2009;10:654–60.
22. Skljarevski V, Desai D, Zhang Q, et al. Evaluating the maintenance of effect of duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Met Res Rev* 2009; 25:623–31.
23. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7:281–89.
24. Wiffen P, McQuay H, Edwards J, et al. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD005452.
25. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008; 109:289–96.
26. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473–78.

Информация об авторах:

Табеева Гюзья Рафкатовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ ГОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздрава России.

Тел. 8 (499) 248-69-44;

Азимова Юлия Эдвардовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела неврологии и клинической нейрофизиологии НИЦ ГОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздрава России.

Тел. 8 (499) 248-69-44, e-mail: julia_azimova@mtu-net.ru