

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

3
2012

*неврология и
психиатрия*

Реprint

К.м.н. И.А. СТРОКОВ,
А.С. ФОКИНА

**Современная терапия
невропатической боли**



Современная терапия невропатической боли

ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздравсоцразвития
России, ¹ кафедра
нервных болезней,
² кафедра
эндокринологии

К.м.н. И.А. СТРОКОВ¹, А.С. ФОКИНА²

Невропатическая боль снижает качество жизни больных, их социальную адаптацию и трудоспособность и во многих случаях плохо поддается терапии, что обуславливает высокую социальную и медико-экономическую значимость ее своевременной диагностики и лечения. Согласно современной патофизиологической классификации болевых синдромов, основанной на выделении основного механизма формирования боли, невропатическая боль вызывается первичным повреждением или заболеванием соматосенсорных структур. Таким образом, в основе невропатической боли лежит патологическая активация путей проведения боли, что может быть связано с повреждением нервной системы на уровне периферических нервов и задних корешков (периферическая невропатическая боль) или спинного и головного мозга (центральная невропатическая боль) [1–3]. Типичными примерами периферической невропатической боли являются болевая диабетическая полиневропатия (ДПН), боли при невромах, боли при поражении нервных корешков (дискогенная радикулопатия) или дорзальных ганглиев (постгерпетическая невралгия (ПГН)). Центральная невропатическая боль развивается при поражении спинного (травматическое повреждение и сирингомиелия) и головного (рассеянный склероз, постинсультное состояние) мозга (табл. 1). Невропатическая боль

В статье рассматриваются вопросы клиники, патогенеза и терапии невропатического болевого синдрома. Обсуждается современное фармакологическое лечение невропатической боли, особое внимание уделено использованию антиконвульсанта габапентина (препарат Конвалис).

может быть как острой (дискогенная радикулопатия), так и хронической (периферические невропатии, сирингомиелия, постинсультная боль).

Распространенность невропатической боли

Исследования, проведенные в различных странах, показали, что невропатическая боль наблюдается у 6–8% популяции [4, 5] и ассоциирована с хроническими болевыми синдромами, женским полом, пожилым возрастом больных и невысоким уровнем социального положения – данные факторы могут рассматриваться как факторы риска. Невропатическая боль характеризуется большей интенсивностью болевого синдрома и более частым обращением за медицинской помощью.

По результатам Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу (Russian epidemiological study of Neuropathic Pain prevalence, conditions, underlying NeP and detailed pain characteristics among patients applying for medical care in outpatient neurology units, EPIC), из 85 923 пациентов, обративших-

ся к врачам-неврологам, жалобы на боль предъявляли 33 664 больных (39%). По результатам тестирования с помощью опросника DN4 [6], невропатическая боль была выявлена у 15 301 пациента (17,8%) [4]. По данным специального исследования, проведенного в Испании, распространенность невропатической боли среди всех обратившихся к врачам-неврологам больных составила всего 3,88% [7].

Исследование EPIC, как и многие зарубежные исследования, показало, что причинами невропатической боли в большинстве случаев (91,74%) являются периферические невропатические боли. По частоте возникновения лидировали боли в спине (50,58%) и болевой синдром при ДПН (10,64%).

Рекомендации по лечению невропатической боли

Лечение невропатической боли базируется на современных представлениях о патофизиологических механизмах ее развития [8] и включает назначение препаратов:

- направленных на уменьшение периферической афферентации, поддерживающей изменение возбудимости ноцицептивных структур спинного и головного мозга;



Таблица 1. Классификация состояний, сопровождающихся невропатической болью

Тип боли	Проявление
Периферическая невропатическая боль	<ul style="list-style-type: none"> Травматические повреждения нервов, включая ятрогенные ишемические невропатии Компрессия или сдавление периферического нерва Полиневропатии (наследственные, дисметаболические, токсические, воспалительные, инфекционные, паранеопластические, при амилоидозе, при васкулитах) Комплексный регионарный болевой синдром Компрессия корешка нерва (радикулопатия) Постгерпетическая невралгия Тригеминальная и глоссофарингеальная невралгии Невропатия, связанная с онкологическим заболеванием (полиневропатия, вызванная химио- и лучевой терапией, сдавление структур периферической нервной системы опухолью, прорастание нерва опухолью)
Центральная невропатическая боль	<ul style="list-style-type: none"> Постинсультный болевой синдром Рассеянный склероз Травма спинного мозга Сирингомиелия Объемные образования головного и спинного мозга Эпилепсия

Таблица 2. Европейские рекомендации по лечению невропатической боли

Состояние, сопровождающееся невропатической болью	Препараты первой линии терапии	Препараты второй и третьей линии терапии
Постгерпетическая невралгия	Габапентин, прегабалин, лидокаин местно	Капсаицин, опиоиды, трамадол, вальпроаты
Тригеминальная невралгия	Карбамазепин, окскарбазепин	Хирургическое лечение
Болевые полиневропатии	Габапентин, прегабалин, amitриптилин	Ламотриджин, опиоиды, дулоксетин, трамадол
Центральная невропатическая боль	Амитриптилин, прегабалин, габапентин	Каннабиноиды, ламотриджин, опиоиды

- уменьшающих возбудимость ноцицептивных нейронов;
- усиливающих супраспинальные нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния.

 В тяжелых случаях используется введение фармакологических препаратов близко к центральным рецепторам (интрадурально). Возможно применение электростимуляции периферических нервов, в первую очередь проприоцептивных волокон, для усиления тормозных влияний на возбудимость ноцицептивных нейронов спинного мозга, а также иглорефлексотерапии. В случаях резистентности пациентов к фармакотерапии может быть назначено хирургическое лечение

(использование электродов, вживляемых в головной или спинной мозг, освобождение нерва из спаек или его декомпрессия, химическое разрушение или перерезка нерва). В таблице 2 представлены европейские рекомендации по лечению невропатической боли, основанные на анализе Кокрановской базы данных контролируемых исследований за период с 1966 по 2006 г. [9]. Рекомендации были разработаны группой экспертов по невропатической боли во главе с французским неврологом N. Attal, обсуждены на нескольких специализированных симпозиумах и послужили основой для составления отечественных рекомендаций по лечению невропатической боли [10].

Фармакотерапия невропатической боли

В России зарегистрировано относительно небольшое число препаратов для лечения невропатической боли (табл. 3). Препаратами первой линии для лечения невропатической боли являются антиконвульсанты, антидепрессанты и местные анестетики. Введение местных анестетиков приводит к уменьшению невропатической боли, особенно в тех случаях, когда ее развитие обусловлено патологическими изменениями периферических нервов и спинальных корешков. Наиболее широко применяется лидокаин, который оказывает ингибирующее действие на натриевые каналы. Лидокаин используется для лечебных блокад при корешковой компрессии и наочно в виде пластыря. Основным показанием для применения пластыря с лидокаином является постгерпетическая невралгия при наличии аллодинии. Несомненное действие на периферические механизмы невропатической боли за счет блокады натриевых каналов оказывают антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, топирамат, ламотриджин), но в основе их обезболивающего эффекта при невропатическом характере боли лежат другие механизмы. Антидепрессанты широко распространены в лечении невропатической боли различной этиологии. Высокоэффективны при невропатической боли трициклические антидепрессанты (ТЦА), которые начали использоваться с 1950-х гг. [11]. Основным механизмом действия ТЦА является блокада обратного захвата норадреналина и серотонина в пресинаптическую терминаль за счет влияния на натриевые и кальциевые каналы, что приводит к повышению активности центральных антиноцицептивных структур. Селективные блокаторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин) имеют меньше побочных эффектов, но их эффективность купирования невропатических болей существенно



Таблица 3. Лекарства, зарегистрированные для лечения невропатической боли в России

Международное непатентованное название	Показания
Габапентин	Лечение невропатической боли у взрослых
Прегабалин	Лечение невропатической боли у взрослых в возрасте 18 лет и старше
Карбамазепин	Идиопатическая невралгия тройничного нерва, невралгия языкоглоточного нерва. Болевой синдром неврогенного генеза: при спинной сухотке, рассеянном склерозе, синдроме Гийена – Барре, диабетической полиневропатии, фантомных болях, постгерпетической невралгии
Амитриптилин, имипрамин, нортриптилин, дезипрамин	Хронический болевой синдром, атипичные боли в области лица, постгерпетическая невралгия, диабетическая и другие периферические невропатии
Дулоксетин	Болевая форма диабетической полиневропатии
Лидокаин 5%	Для местного применения. Все виды местной анестезии, постгерпетическая невралгия
Трамадол	Болевой синдром (сильной и средней интенсивности, в том числе воспалительного, травматического, сосудистого происхождения). Обезболивание при проведении болезненных диагностических или терапевтических мероприятий
Морфин (или альтернативный опиат с соответствующим пересчетом дозы)	Выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, послеоперационный период), премедикация

уступает ТЦА. Ограничения в использовании ТЦА при невропатической боли, особенно у пожилых пациентов, обусловлены многочисленными и иногда тяжелыми побочными эффектами. Ортостатическая гипотония, задержка мочи, запоры, тахикардия, «сухой синдром» могут возникать не только у пожилых людей. Наличие глаукомы и аденомы предстательной железы является противопоказанием для назначения ТЦА. Кроме того, известно, что длительное применение ТЦА в 2,2 раза увеличивает риск развития инфаркта миокарда [12]. К дополнительным недостаткам амитриптилина можно отнести нелинейность фармакокинетики, то есть при приеме невысоких доз концентрация вещества в плазме может быть больше, чем при приеме высоких доз. В последнее время активно разрабатываются так называемые сбалансированные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, обладающие меньшим числом побочных эффектов. Препарат этой группы дулоксетин используется для лечения невропатической боли при ДПН, однако он уступает амитриптилину в эффективности купирования болевого синдрома. Антikonвульсанты стали применять для лечения болевых синд-

ромов с 1940-х гг., когда была показана эффективность фенитоина (Дифенина) в терапии тригеминальной невралгии. В 1962 г. для лечения невралгии тройничного нерва впервые был использован антikonвульсант карбамазепин (Финлепсин), препарат, близкий по своей структуре к ТЦА, который до настоящего времени остается препаратом первой линии в лечении невралгии тройничного нерва. Основной механизм действия фенитоина и карбамазепина заключается в блокировании вольтаж-зависимых натриевых каналов.

В 1990-е гг. проведено изучение механизмов действия и клинической эффективности при невропатической боли нового поколения антikonвульсантов – габапентиноидов (габапентина и прегабалина). Габапентин близок по своей структуре к гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), однако показано, что препарат не взаимодействует с рецепторами к ГАМК. Габапентин уменьшает сенситизацию центральных ноцицепторов, в основном за счет связывания с альфа-2-дельта-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов мембраны ноцицептивных нейронов, что приводит к блокаде проведения через каналы ионов кальция, уменьшению возбудимости нейронов и умень-

шению боли [13]. Кроме того, габапентин обладает способностью блокировать натриевые каналы и дополнительно стимулирует синтез и выделение ГАМК. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют также об ингибирующем влиянии габапентина на выделение специфического альгогена – субстанции Р – из тонковолокнистых первичных афферентов [14]. В эксперименте на модели невропатической боли, вызванной наложением лигатуры на седалищный нерв, показано, что габапентин уменьшает возбудимость нейронов головного мозга и улучшает структуру сна [15]. Побочных эффектов у габапентина немного, и, как показано при изучении 2216 пациентов, к наиболее частым относятся сонливость (15,2%), головокружение (10,9%) и атаксия (6,0%), однако тяжесть нежелательных явлений была незначительна, а их длительность не превышала 2–3 недель даже при продолжении приема препарата [16]. Препарат не метаболизируется в печени и выводится в виде неизменной молекулы через почки, поэтому он не взаимодействует с другими лекарственными средствами, но должен с осторожностью использоваться у больных с нарушением функции почек. Детальное исследование, проведенное в клинике

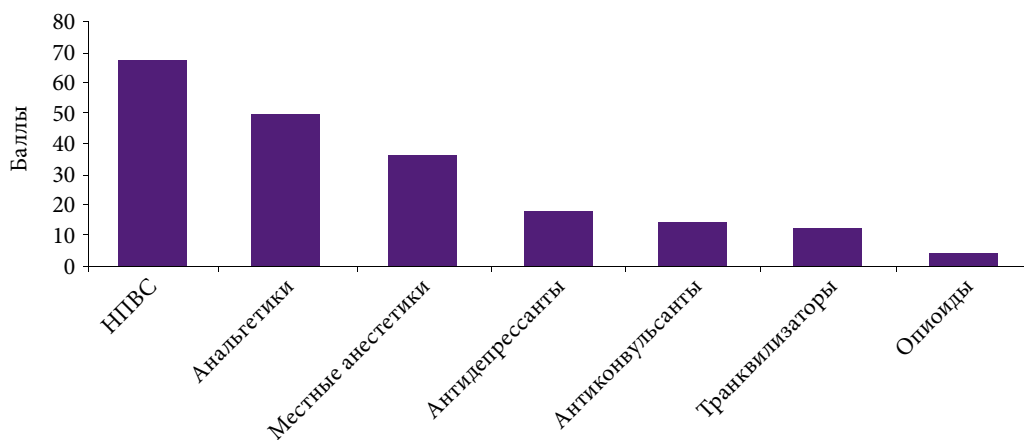


Рис. 1. Предшествующая медикаментозная терапия у больных в исследовании EPIC

Мэйо (Mayo Clinic) на 729 больных с поражением почек, получавших габапентин, показало, что токсичность габапентина (накопление избыточного содержания вещества в крови) обнаружена только у 5,6% пациентов с выраженным нарушением фильтрационной способности почек и у 77,8% пациентов, находившихся на диализе, причем клинически повышение дозы препарата проявлялось редко. Таким образом, препарат может назначаться больным с поражением почек, но при этом необходимо использовать меньшие дозы и по возможности контролировать его содержание в крови.

Для уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов дозу габапентина титруют. Прием габапентина начинают с 300 мг в день (на ночь), затем дозу увеличивают до 600 мг (один прием днем и один прием вечером) и, наконец, дозу повышают до 300 мг 3 раза в день. На фоне приема 900 мг в день анализируют динамику болевого синдрома и в случае отсутствия эффекта дозу поднимают до 1800 мг в день (увеличивая по 300 мг в день). В некоторых исследованиях, результаты которых свидетельствовали о высокой эффективности препарата при лечении невропатической боли, максимальные дозы габапентина достигали 2700 или 3600 мг. При этом большинство исследователей отмечали уменьшение болевого синдрома при различных вариантах невро-

патической боли уже на первой неделе лечения габапентином.

Другой габапентиноид – прегабалин – также доказал свою эффективность в многочисленных контролируемых исследованиях при диабетической полиневропатии и постгерпетической невралгии. По механизму действия прегабалин близок к габапентину, что объяснимо их структурной близостью. Прием пищи не влияет на биодоступность габапентина и прегабалина. В отношении других антikonвульсантов нового поколения – топирамата, ламотриджина – необходимо отметить следующее. Несмотря на то что в некоторых контролируемых исследованиях показана их эффективность при лечении невропатической боли, они, в отличие от габапентина и прегабалина, не зарегистрированы в России как лекарственные средства для лечения болевого синдрома.

Доказательных данных о способе отмены антikonвульсантов (сразу или постепенно) не имеется, хотя большинство исследователей, исходя из личного опыта, рекомендуют его постепенную отмену.

Результаты исследования EPIC

Зарубежные исследования показывают, что наиболее часто при невропатической боли пациентам назначаются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и простые анальгетики, которые не должны применяться для лечения невропатической

боли по причине их неэффективности [17], в то время как препараты, которые относятся к первой линии терапии невропатической боли, используются врачами значительно реже. В результате лечение невропатической боли неэффективно, и более чем 50% больных, используя рекомендованные врачами препараты, продолжают испытывать боль средней и высокой интенсивности, снижающую качество их жизни.

В этой связи вызвало интерес, какие именно лекарственные средства используют для лечения невропатической боли отечественные врачи. В исследовании EPIC показано, что принципиальные отличия в отношении использования лекарственных средств для лечения невропатической боли между российскими неврологами и их зарубежными коллегами отсутствуют. Наиболее часто для лечения невропатической боли применялись НПВС и анальгетики, в то время как препараты первой линии лечения невропатических болевых синдромов использовались в терапии значительно реже (рис. 1). Обращает на себя внимание факт предшествующей анальгетической терапии у 80% больных, обратившихся к врачам-неврологам в рамках исследования EPIC, что свидетельствует о неэффективности назначенного лечения. Особо следует отметить, что средняя интенсивность невропатической боли в этой группе больных была достаточно высокой (6,3 балла по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)), а средняя продолжительность болевого синдрома составляла 18,3 месяца. Таким образом, нельзя говорить о том, что пациенты не обращались к врачу вследствие невысокой интенсивности болевого синдрома или его недостаточной продолжительности. Врачи-неврологи, участвовавшие в исследовании EPIC, назначили лечение по поводу невропатической боли 95% больных. Это свидетельствует о том, что до участия в исследовании 15% больных не получали лечения для уменьшения интенсивности боли, хотя в этом нуждались [18].



Исследование EPIC показало, что значительно увеличилось число больных, которым было назначено лечение препаратами первой линии терапии невропатической боли в соответствии с европейскими и отечественными рекомендациями (рис. 2), и уменьшилось число больных, которым были рекомендованы анальгетики. Вместе с тем частота назначения НПВС снизилась очень незначительно. Это можно было бы объяснить тем, что в большинстве случаев невропатическая боль отмечалась при болях в спине, когда наряду с невропатическим наблюдается ноцицептивный компонент, обусловленный болевой афферентацией от суставов, связок, мышц и других структур скелетно-мышечной системы. Однако анализ назначений лекарственных средств при клинических формах, когда ноцицептивный компонент отсутствует, показал, что дело не в этом. Анальгетики и НПВС назначались больным с тригеминальной невралгией и диабетической полиневропатией, то есть в таких клинических ситуациях, когда их выбор совершенно не оправдан. Остается предположить, что существует значительная инерция в мышлении врачей, когда традиционно назначавшиеся ранее фармакологические препараты остаются во врачебном арсенале как средства лечения невропатической боли, и для изменения этой ситуации требуются значительные усилия, направленные в первую очередь на повышение уровня знаний врачей.

Результаты исследования EPIC позволяют сделать следующие выводы. Во-первых, врачи должны строго придерживаться европейских и отечественных рекомендаций по лечению невропатической боли, что позволит обеспечить современный уровень терапии болевых синдромов. Во-вторых, повышение уровня знаний врачей о патофизиологических механизмах невропатической боли, принципах ее диагностики и лечения позволит значительно улучшить качество медицинской помощи больным с невропатическими болевыми синдромами.

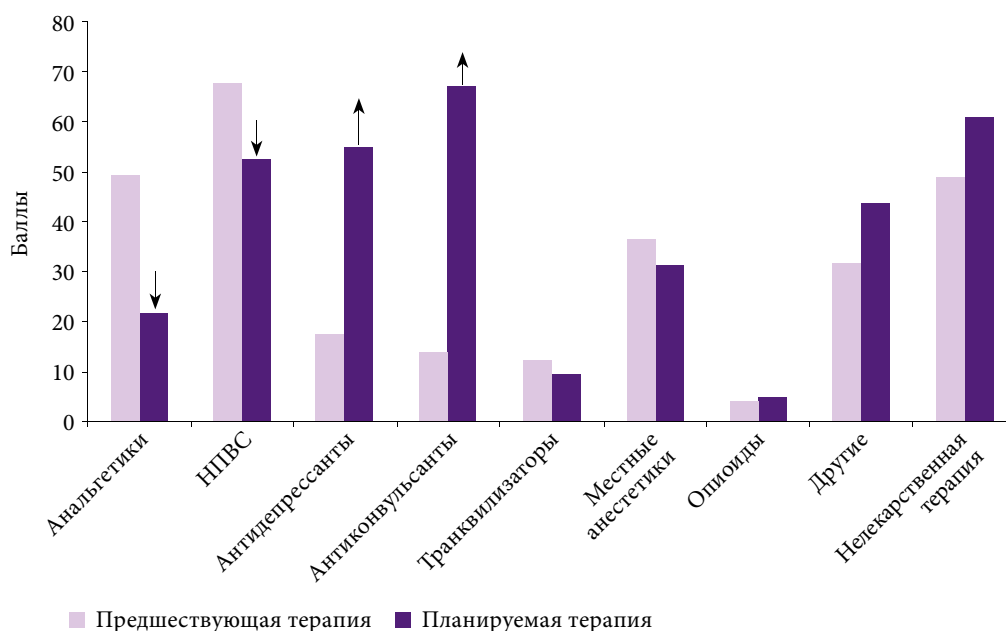


Рис. 2. Коррекция лечения невропатической боли в исследовании EPIC

Клинические формы невропатической боли

Рассматривая клинические формы невропатической боли, следует обратить внимание на два классических варианта: болевая ДПН и ПГН. ДПН, безусловно, самый частый вариант синдрома периферической невропатической боли. В России и США ДПН наблюдается более чем у половины больных сахарным диабетом (СД), причем болевой синдром отмечается у 25% больных с ДПН, а является доминирующим синдромом в клинической картине – у 18% больных [19–21].

Болевой синдром возникает у больных с ДПН постепенно в течение месяцев (хроническая форма) или в течение нескольких дней/недель (острая форма) и локализуется в дистальных отделах ног [22]. Длительность хронического болевого синдрома может составлять десятилетия.

Острая полиневропатия малых волокон (синдром Элленберга и невропатия, связанная с нормализацией углеводного обмена) при СД помимо интенсивных спонтанных болей сопровождается потерей веса (более 25% индекса массы тела), депрессией, а у мужчин – импотенцией [23]. Длительность

болевого синдрома в этом случае ограничивается годом.

Острая гипергликемическая невропатия Джордана проявляется болью в ногах на фоне высокого уровня глюкозы в крови, с полным исчезновением болей при достижении нормогликемии. Продолжительность болевого синдрома колеблется от нескольких дней до 2–3 недель. Спонтанные боли при ДПН – наиболее часто стреляющие, жгучие – могут сопровождаться динамической и статической гипералгезией (стимулозависимые боли), онемением, парестезиями, зябкостью, зудом (позитивные невропатические симптомы), а также нарушениями чувствительности всех модальностей – температурной, болевой, проприоцептивной (негативная невропатическая симптоматика) [24].

Рассматривая различные предложенные схемы лечения болевого синдрома при ДПН, можно выделить три основных компонента терапевтического воздействия:

- 1) оптимизация контроля сахарного диабета с целью минимизировать эффекты гипергликемии в отношении периферических нервов;

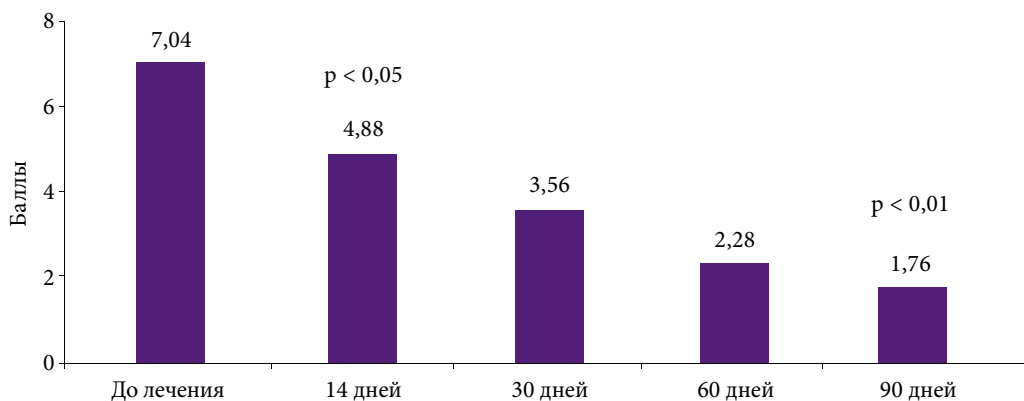


Рис. 3. Динамика уменьшения боли по шкале ВАШ при лечении препаратом Конвалис больных с болевой диабетической полиневропатией

- улучшение сосудистого обеспечения и метаболизма периферических нервов (патогенетическая терапия);
- блокирование боли на периферическом уровне, уровне заднего рога и в ЦНС (симптоматическая терапия) [25].

Роль компенсации углеводного обмена не следует переоценивать. Убедительных данных о том, что кратковременные колебания уровня глюкозы могут оказывать быстрое влияние на клиническую картину ДПН, в настоящее время нет. Не выявлено взаимосвязи позитивной невропатической симптоматики и уровня HbA1c в момент обследования больных. Не отмечено зависимости между состоянием компенсации СД (по показателю HbA1C) в момент обследования больных и неврологическим дефицитом (показатель тяжести ДПН). В исследовании, проведенном в 2142 городах США (GOAL A1c Study), также не обнаружено взаимосвязи между уровнем HbA1c и ДПН у 7892 больных с СД 2 типа [26]. Патогенетическое лечение лекарственными средствами, уменьшающими окислительный стресс (альфа-липоевая кислота, Актовегин), достоверно снижает выраженность боли при хронических болевых ДПН, но только на 3-й неделе терапии [27, 28]. По всей видимости, целесообразность применения альфа-липоевой кислоты или Актовегина при болевой форме ДПН обусловлена необ-

ходимостью улучшить функциональное состояние периферических нервов. В этой ситуации может увеличиться эффективность симптоматической терапии боли (антидепрессанты, антиконвульсанты), кроме того, создаются предпосылки для более быстрой отмены симптоматического лечения без возобновления болевого синдрома.

Быстрое уменьшение выраженности болевого синдрома (дни) достигается при хронических и острых болевых формах ДПН после назначения трициклических антидепрессантов (амитриптилин) [29, 30]. Стандартная доза амитриптилина, с которой начинают лечение, – 25 мг, обычный лечебный диапазон доз препарата – 75–150 мг. По причине многочисленных и иногда тяжелых побочных эффектов использование ТЦА при невропатической боли имеет ряд ограничений, особенно у пожилых пациентов. Кроме того, показано, что длительное применение ТЦА в 2,2 раза увеличивает риск развития инфаркта миокарда [12]. В последнее время активно разрабатываются так называемые сбалансированные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, имеющие меньше побочных эффектов, – дулоксетин и венлафаксин, однако они уступают амитриптилину в обезболивающем эффекте. Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина имеют меньше побочных эффектов, однако недостаточно эффективны.

Габапентин в терапии невропатической боли

Перспективным направлением в лечении болевых ДПН является применение антиконвульсантов, способных блокировать патологическую импульсную активность, модулируя работу ионных каналов ноцицептивных нейронов.

● В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании анализировали лечение невропатической боли у пациентов с ДПН габапентином (84 пациента) по сравнению с плацебо (81 пациент) [31]. Исследование проводилось у амбулаторных больных в 20 различных медицинских центрах. Препарат или плацебо назначался больным в течение 8 недель. Титрование доз препарата осуществлялось в течение 4 недель (первая неделя – 900 мг/сут, вторая – 1800 мг/сут, третья – 2400 мг/сут и четвертая – 3600 мг/сут), причем прекращение повышения дозы зависело только от побочных эффектов, но не от исчезновения боли. Интенсивность боли оценивалась по ВАШ. Уже через 2 недели было отмечено достоверное различие в интенсивности боли между группами, а через 8 дней в группе габапентина боль уменьшилась с 6,4 до 3,9 см, в то время как в группе плацебо – с 6,5 до 5,1 см ($p < 0,001$).

● В другом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности габапентина при болевой ДПН использованы меньшие дозы препарата – 1200 мг, но в течение 3 месяцев. Из 17 больных с болевой ДПН интенсивность боли значительно уменьшилась у 14 человек (82,4%), а при использовании плацебо – только у 2 из 15 пациентов (13,3%) ($p < 0,001$) [16].

● В открытом исследовании эффективности препарата Конвалис (габапентин) у 25 больных СД 2 типа (возраст – 25–70 лет) с болевой формой ДПН было показано, что лечение препаратом в течение 3 месяцев (начальная доза – 300 мг, максимальная доза – 1800 мг) прогрессивно уменьшало интенсивность болевого синдрома (рис. 3) [32]. Особо следует отметить вы-



раженность снижения интенсивности боли по шкале ВАШ: с $7,04 \pm 1,17$ до $1,76 \pm 0,52$ см. Авторы обращают внимание на то, что ни у одного больного побочные явления не привели к отмене терапии. Продолжение лечения Конвалисом на втором месяце исследования привело к значительному снижению частоты нежелательных явлений (головокружения – с 25 до 5%, сонливости – с 15 до 5%).

● В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании в 16 центрах США изучали эффективность габапентина при ПГН у 225 пациентов. 109 пациентов получали габапентин и 116 пациентов – плацебо в течение 8 недель. Максимальная доза габапентина составляла 3600 мг. Показана достоверно более высокая эффективность габапентина по сравнению с плацебо ($p < 0,01$).

● В дерматологической клинике США в пилотном открытом исследовании 133 пациентам в возрасте от 50 лет и старше (средний возраст – 64,6 лет) с острым опоясывающим лишаем и наличием средних и интенсивных болей (≥ 4 баллов по шкале Ликерта) назначали комбинацию валацикловира гидрохлорида 1000 мг 3 раза в день и габапентина с начальной дозой 300 мг и титрованием ее до максимальной дозы 3600 мг (в случае отсутствия побочных эффектов) с целью предупреждения развития ПГН. Через 6 месяцев болевой синдром сохранялся только у 9,8% больных, что свидетельствовало об эффекте примененного профилактического лечения в отношении развития ПГН [33].

● В 2011 г. опубликованы суммарные данные рандомизированных исследований эффективности габапентина при острых, хронических и онкологических болях, проведенных в период с 1966 по 2004 г. (источниками послужили базы данных MEDLINE, EMBASE, SINGLE, CENTRAL). В обзор вошли результаты 15 исследований, в которые в общей сложности были включены 1468 пациентов в возрасте от 20 до 90 лет с невропатическими болями при ДПН, ПГН, онкологических

заболеваниях, фантомном синдроме, синдроме Гийена – Барре, повреждении спинного мозга и после операций. При применении препарата отмечено уменьшение или исчезновение болей у 42% пациентов, в то время как при приеме плацебо – только у 19% больных. Число больных, которое необходимо пролечить для получения одного благоприятного результата (Number-needed-to-treat-to-benefit, NNT), во всех исследованиях составляло 4,3; при ДПН – 2,9; при ПГН – 3,9. Авторами был сделан вывод о том, что при широком спектре синдромов хронической невропатической боли, обусловленных различными заболеваниями и поражениями периферической и центральной нервной системы, габапентин показал свою эффективность и хорошую переносимость при минимуме побочных эффектов. Данных в отношении эффективности препарата при синдромах острой боли в настоящее время недостаточно [34]. Имеются отдельные работы, подтверждающие эффективность габапентина при редких вариантах головной боли. Так, японские неврологи сообщили об эффективности габапентина в суточной дозе 800 мг при SUNCT-синдроме [35]. Немецкие неврологи также отметили эффективность габапентина при SUNCT-синдроме, но в комплексной терапии с окскарбазепином (Трилепталом) [36].

В обзоре, посвященном лечению болевого синдрома при онкологических заболеваниях, подчеркиваются хорошие перспективы монотерапии габапентином и применения его комбинации с опиоидами при этой форме невропатической боли [37]. Показано также, что комплексный прием габапентина и имипрамина в небольших дозах (200 мг габапентина и 10 мг имипрамина каждые 12 часов) у больных с онкологическими невропатическими болями позволил достоверно уменьшить интенсивность болевого синдрома [38].

Сравнительная оценка различных препаратов в эффективности лечения невропатической боли проводилась редко. В двух открытых

исследованиях эффективности фармакологического лечения невропатической боли у больных с полиневропатиями в течение 6 месяцев преимуществ венлафаксина и каннабиноида набилона перед габапентином не выявлено [39, 40]. Показано, что при лечении невропатической боли эффективность габапентина и трициклического антидепрессанта нортриптилина была выше при их совместном приеме, чем при использовании этих препаратов в качестве монотерапии [41]. В последние годы предпринимаются попытки создать соединения габапентина, которые имели бы высокую биодоступность и возможность линейного повышения концентрации при пероральном приеме. Фармакокинетика и эффективность препарата, содержащего энакарбил габапентина, который с помощью специальных кишечных транспортеров легко абсорбируется, при попадании в кровь подвергается гидролизу и превращается в габапентин, изучена в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании. В исследование принял участие 101 пациент с ПГН. В течение 14 дней (дважды в день) 47 пациентов получали габапентин в дозе 1200 мг и 54 пациента – плацебо. Габапентин эффективнее уменьшал невропатическую боль ($p = 0,0321$), улучшал сон и настроение ($p < 0,05$). Отмечена более высокая концентрация габапентина в крови при приеме энакарбила габапентина по сравнению с приемом стандартных таблеток габапентина ($p = 0,005$) [42]. В другом исследовании таблетки габапентина высокого высвобождения применялись в дозе 1800 мг один раз в день, при этом по сравнению с плацебо наблюдалось более значительное уменьшение боли ($p = 0,032$) и улучшение сна ($p < 0,001$) [43].

Европейские и другие международные рекомендации по лечению невропатической боли подчеркивают высокую эффективность габапентина при лечении невропатических болевых синдромов и относят его к препаратам первой линии терапии [44, 45]. *



Литература

1. Боль: руководство для студентов и врачей / под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 304 с.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 192 с.
3. Bond M.R., Simpson K.H. Pain. Its nature and treatment. Churchill Livingstone: Elsevier, 2006. 291 p.
4. 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.
5. Torrance N., Smith B.H., Bennett M.I., Lee A.J. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey // Pain. 2006. Vol. 7. № 4. P. 281–289.
6. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // Pain. 2005. Vol. 114. № 1–2. P. 29–36.
7. Montero H.J., Gutierrez-Rivas E., Fernandez J. et al. Epidemiological study of prevalence, incidence and neuropathic pain characterization in neurology unit. PREVADOL study // Neurologia. 2005. Vol. 20. № 8. P. 385–389.
8. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
9. Attal N., Cruccu G., Haanpää M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain // Eur. J. Neurol. 2006. Vol. 13. № 11. P. 1153–1169.
10. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли / под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: Изд-во РАМН, 2008. 32 с.
11. Jann M.W., Slade J.H. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression // Pharmacotherapy. 2007. Vol. 27. № 11. P. 1571–1587.
12. Cohen H.W., Gibson G., Alderman M.H. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medication: association with use of tricyclic agents // Am. J. Med. 2000. Vol. 108. № 1. P. 2–8.
13. Borouierdi A., Zeng J., Sharp K. et al. Calcium channel alpha-2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury-induced neuropathic pain states // Pain. 2011. Vol. 152. № 3. P. 649–655.
14. Rose M.A., Kam P.C. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management // Anaesthesia. 2002. Vol. 57. № 5. P. 451–462.
15. Takemura Y., Yamashita A., Horiuchi H. et al. Effect of gabapentin on brain hyperactivity related to pain and sleep disturbance under a neuropathic pain-like state using fMRI and brain wave analysis // Synapse. 2011. Vol. 65. № 7. P. 668–676.
16. Pérez H.E.T., Sánchez G.F. Gabapentin therapy for diabetic neuropathic pain // Am. J. Med. 2000. Vol. 108. № 8. P. 689.
17. Kingery W.S. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes // Pain. 1997. Vol. 73. № 2. P. 123–139.
18. 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. Неврология. 2008. № 2. С. 64–70.
19. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полиневропатия: настоящее и будущее // Российские медицинские вести. 2001. № 1. С. 35–40.
20. Chan A.W., MacFarlane L., Bowsher D.R. et al. Chronic pain in patients with diabetes mellitus: comparison with nondiabetic population // Pain Clinic. 1990. Vol. 3. P. 147–159.
21. Mayne N. Neuropathy in diabetic and non-diabetic populations // Lancet. 1965. Vol. 2. № 7426. P. 1313–1316.
22. Баринов А.Н., Строков И.А., Яхно Н.Н. и др. Клинические проявления болевого синдрома при дистальной диабетической полиневропатии // Боль. 2003. № 1. С. 21–25.
23. Ellenberg M. Diabetic neuropathic cachexia // Diabetes. 1974. Vol. 23. № 5. P. 418–423.
24. Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2001. № 6. С. 47–54.
25. Ziegler D. Treatment of neuropathic pain // Textbook of diabetic neuropathy / ed. by F.A. Gries, N. Cameron, P.A. Low, D. Ziegler. Stuttgart: G. Thieme Verlag, 2003. P. 211–224.
26. Herman W.H., Kennedy L. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 6. P. 1480–1481.
27. Моргоева Ф.Э., Аметов А., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина // РМЖ. 2005. № 6. С. 302–304.
28. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
29. Onghena P., van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies // Pain. 1992. Vol. 49. № 2. P. 205–219.
30. Sundrup S.H. Antidepressants in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. Pharmacodynamic, -kinetic, and -genetic aspects // Dan. Med. Bull. 1994. Vol. 41. № 1. P. 66–78.
31. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial // JAMA. 1998. Vol. 280. № 21. P. 1831–1836.
32. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Фармакотерапия габапентином болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Consilium medicum. 2009. № 12. С. 3–6.
33. Lapolla W., Digiorgio C., Haitz K. et al. Incidence of postherpetic neuralgia after combination treatment with gabapentin and valacyclovir in patients with acute herpes zoster: open-label study // Arch. Dermatol. 2011. Vol. 147. № 8. P. 901–907.
34. Wiffen P.J., McQuay H.J., Edwards J., Moore R.A. WITHDRAWN: Gabapentin for acute and chronic pain // Cochrane Database Syst. Rev. 2011. Vol. 16. № 3. CD005452.
35. Ito Y., Imai K., Suzuki J. et al. Japanese SUNCT patients responsive to gabapentin // Rinsho Shinkeigaku. 2011. Vol. 51. № 4. P. 275–278.
36. Marziniak M., Breyer R., Evens S. SUNCT syndrome successfully treated with the combination of oxcarbazepine and gabapentin // Pain Med. 2009. Vol. 10. № 8. P. 1497–1500.
37. Bar Ad V. Gabapentin for the treatment of cancer-related pain syndromes // Rev. Recent. Clin. Trials. 2010. Vol. 5. № 3. P. 174–178.
38. Arai Y.C., Matsubara T., Shimo K. et al. Low-dose gabapentin as useful adjuvant to opioids for neuropathic cancer pain when combined with low-dose imipramine // J. Anesth. 2010. Vol. 24. № 3. P. 407–410.
39. Bestard J.A., Toth C.C. An open-label comparison of nabilon and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy // Pain Pract. 2011. Vol. 11. № 4. P. 353–368.
40. Eardley W., Toth C. An open-label, non-randomized comparison of venlafaxine and gabapentin as monotherapy or adjuvant therapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy // J. Pain Res. 2010. Vol. 3. P. 33–49.
41. Gilron I., Bailey J.M., Tu D. et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9697. P. 1252–1261.
42. Backonja M.M., Canafax D.M., Cundy K.C. Efficacy of gabapentin enacarbil vs placebo in patients with postherpetic neuralgia and pharmacokinetic comparison with oral gabapentin // Pain Med. 2011. Vol. 12. № 7. P. 1098–1108.
43. Wallace M.S., Irving G., Cowles V.E. Gabapentin extended-release tablets for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study // Clin. Drug Investig. 2010. Vol. 30. № 11. P. 765–776.
44. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update // Mayo Clin. Proc. 2010. Vol. 85. Suppl. 3. P. 3–14.
45. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // Eur. J. Neurol. 2010. Vol. 17. № 9. P. 1113–1188.

Распространенность
нейропатической боли
достигает 7% в популяции.
(Давыдов О.С.,
Данилов А.Б., 2007)

**Наиболее часто
нейропатическая боль
возникает при:**

- диабетической полиневропатии (50%)
- рассеянном склерозе (28%)
- сирингомиелии (75%)
- мозговом инсульте (8%)
- травме нерва (5%)

КОНВАЛИС

габапентин

капсулы 300 мг № 50

**Эффективное лечение
нейропатической боли
стало доступным!**



- **Быстрое наступление эффекта**
- **Минимум противопоказаний**
- **Хорошая переносимость**

Рег.уд. №ЛС-001576 от 12.05.2006

**Используется для лечения
различных видов
нейропатической боли
у взрослых:**

периферической
полиневропатии,

боли при рассеянном
склерозе,

тригеминальной невралгии,
радикулопатиях,
мигрени и других.