

## Фармакологическое ведение пациентов с нейропатической болью

В настоящее время проблема нейропатической боли (НБ) приобретает все большую актуальность для клиницистов различного профиля, что связано с возрастанием распространенности патологии и трудностей в достижении терапевтического эффекта. В случае неэффективного лечения НБ может стать существенной медико-социальной проблемой и причиной утраты трудоспособности. На сегодняшний день поиски оптимальных схем терапии данного состояния продолжаются. D.E. Moulin et al. в статье «Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society», опубликованной в журнале *Pain Research & Management* (2014; 19 (6): 328-335), представили пересмотренное согласительное заявление Канадской ассоциации боли (CPS, 2014). В данном руководстве приведен пошаговый алгоритм фармакологического ведения лиц с НБ. Авторы подчеркивают, что лечение каждого пациента должно быть индивидуальным, основанным на его эффективности, профиле побочных действий и доступности препаратов, включая их стоимость.

**П**о данным Treede et al. (2008), НБ обусловлена повреждением или заболеванием соматосенсорной (периферической и/или центральной) нервной системы. Боль может быть проявлением поражения нерва, однако количество предикторов, которые указывают на то, у каких пациентов разовьется это осложнение, ограничено. Ранее проведенные исследования распространенности НБ свидетельствуют о том, что такая боль встречается у 2-3% населения развитых стран (Foley, 2003; Gilron et al., 2008). Однако в последующих исследованиях с применением анкетирования населения сообщалось о более высоком показателе – 4-8% (Bouhassira et al., 2008; Torgance et al., 2006). Таким образом, в силу ряда причин распространенность НБ возрастает.

В статье Moulin et al. рассматриваются доказательные данные анальгезирующей эффективности, профили побочных эффектов и доступность использования препаратов при НБ. В качестве первой линии лечения НБ рекомендованы медикаменты, эффективность которых подтверждена доказательствами высокого качества (как минимум одно исследование I класса или два II класса – степень рекомендации В или выше), положительными результатами при двух моделях НБ, а также хорошей переносимостью (Asham, Gronseth, 2012; Dworkin et al., 2011). Ко второй или третьей линии терапии относят препараты с высоким уровнем доказательности, но требующие особых условий наблюдения и мониторинга. Доказательные данные лекарственных средств четвертой линии лечения получены как минимум в одном рандомизированном контролируемом испытании (РКИ), но нуждаются в дальнейшем изучении. Ограничение этого алгоритма классификации состоит в том, что градация переносимости и простоты использования основывается исключительно на мнении авторов.

## Клинические характеристики и дифференциальная диагностика НБ

Согласно имеющимся данным, выделяют две клинические особенности НБ – спонтанную и спровоцированную боль. Спонтанная боль часто описывается как жгучая или сильная, пронизывающая или стреляющая. Спровоцированная боль включает аллодинию, определяемую как болевые ощущения в ответ на преимущественно неболевые стимулы, и гипералгезию – сильные болевые ощущения как ответ на обычные болевые стимулы. Такие сопровождающие вегетативные проявления, как изменение температуры, цвета кожи и потоотделения, а также развитие трофических изменений указывают на диагноз рефлекторной симпатической дистрофии или сложного регионального болевого синдрома (Harden, Bruehl, 2005).

Дифференциальная диагностика НБ обширна и включает центральные и периферические причины. К примерам центральной НБ относятся постинсультная боль (таламический болевой синдром), боль при рассеянном склерозе и боль, обусловленная повреждением спинного мозга. Среди частых причин периферической НБ отмечаются болевая диабетическая нейропатия (БДН), постгерпетическая невралгия (ПГН) и послеоперационная НБ после торакотомии, ампутации и операции на молочной железе.

Диагноз НБ основывается главным образом на анамнезе пациента и физикальном осмотре. Диагностика ПГН и БДН в основном несложная, если у больного есть указания на опоясывающий лишай и сахарный диабет соответственно. Однако боль, иррадиирующая в конечность, может относиться к миофасциальной, что также необходимо помнить при дифференциальной диагностике НБ. Простые опросники, основанные на описании болевых ощущений, и обследование чувствительности помогут дифференцировать соматическую и НБ. Такие инструментарии, как опросник нейропатической боли (DN4) и шкала Лидза для оценки нейропатических симптомов и проявлений показали свою валидность и надежность при оценке НБ (Bouhassira et al., 2005; Bennett et al., 2005). Кроме того, наличие истинной слабости (иногда трудно дифференцируемой с болевой или анальгетической), снижение/отсутствие рефлексов, аллодиния и гипералгезия свидетельствуют о предпочтительности диагноза НБ. Также с помощью электромиографии и изучения нервной проводимости иногда можно получить более объективные данные о повреждении нерва. В доступных руководствах указывается, что диагноз НБ (возможный, вероятный или определенный) должен устанавливаться на основании анамнеза, сенсорных проявлений, нейропатических проб (тестов) и нейровизуализации (Treede et al., 2008).

## Общие положения

Тяжелая и интенсивная НБ может сопровождаться тревогой и депрессией, которые важно вовремя распознать и пролечить. Необходимо также определить вторичные цели терапии, например улучшение сна, работоспособности и качества жизни в целом, которые должны быть реалистичными. Часто клиницисты ставят перед собой задачу сделать боль терпимой и переносимой, а не устранить ее. Такая постановка цели может значительно повлиять на удовлетворенность пациента назначенным фармакологическим лечением.

В силу отсутствия испытаний, в которых бы проводилось непосредственное сравнение препаратов, при выборе лечения врачи должны учитывать относительную эффективность болеутоляющих средств, полученную в ходе РКИ. Таким образом, следует руководствоваться количеством пациентов, которых необходимо пролечить (NNT) определенным препаратом, чтобы обеспечить ослабление боли как минимум на 50% по сравнению с контрольной группой. Показатель NNT используется для оценки влияния проводимого лечения. Недостатки этой методологии включают вариабильность (например, перекрестный или параллельный дизайн) и кратковременность большинства РКИ. В качестве еще одного подхода применяют оценку величины эффективности терапии, которая определяется как средняя разность между активным препаратом и плацебо, разделенная на стандартное отклонение. Величина влияния лечения может быть небольшой ( $< 0,5$ ), средней (от  $0,5$  до  $< 0,8$ ) или большой ( $\geq 0,8$ ) (Cohen, 1988).

## Анальгетики первой линии

При ведении пациентов с НБ в качестве первой линии лечения рекомендуются два класса медикаментов – антиконвульсанты и некоторые антидепрессанты.

### Антиконвульсанты

По данным Taylor (2004), габапентиноиды (габапентин и прегабалин) связываются с пресинаптическими вольтаж-зависимыми кальциевыми каналами задних рогов, уменьшая высвобождение таких возбуждающих нейротрансмиттеров, как глутамат и субстанция Р. Эти препараты изучались в крупных клинических испытаниях в основном при БДН и ПГН (Attal et al., 2010). В четырех РКИ, посвященных габапентину, не было получено доказательств его эффективности при болевой нейропатии, вызванной химиотерапией (Gordh et al., 2008; Rao et al., 2007; Rintala et al., 2007; Smith et al., 2005). Совокупные показатели NNT для габапентина при болевой полинейропатии и ПГН составили 6,3 и 4,3 соответственно (Finnerup et al., 2010).

Прегабалин является аналогом габапентина со схожим механизмом действия, но проявляет прямолинейную фармакокинетику с более высоким средством к пресинаптическим кальциевым каналам. В четырех исследованиях было показано, что прегабалин обеспечивал значимое ослабление боли и улучшение качества жизни при БДН (Bril et al., 2011). Кроме того, по данным четырех дополнительных испытаний отмечалась его эффективность при ПГН (Attal et al., 2010). Совокупные NNT для прегабалина при БДН и ПГН составили 4,5 и 4,2 соответственно (Finnerup et al., 2010). Прегабалин также изучался при хронической центральной НБ после травм спинного мозга и оказывал существенное ослабление боли (Siddall et al., 2006; Vranken et al., 2008). Однако результаты испытания, посвященного влиянию прегабалина при НБ, связанной с хронической пояснично-крестцовой радикулопатией, были негативными (Baron et al., 2010), как и таковые недавнего исследования рефрактерной БДН (Philip et al., 2014). Помимо этого, при изучении безопасности и эффективности прегабалина у пациентов с центральной постинсультной болью не было выявлено улучшений по основным и окончательным методикам оценки ее интенсивности, однако имелись некоторые улучшения при вторичной оценке конечных результатов, включая сон и тревогу (Kim et al., 2011).

Как указывает Zakrzewska (2010), карбамазепин остается препаратом первого выбора при боли (идиопатическая невралгия тройничного нерва), однако он не рекомендован для длительного применения при НБ. В дополнение, при терапии невралгии языкоглоточного нерва препарат демонстрировал нечастую эффективность.

### Антидепрессанты

Согласно данным Finnerup et al. (2005), во многих клинических испытаниях прием трициклических антидепрессантов (ТЦА) обеспечивал значительное ослабление боли при различных НБ, хотя выборки были сравнительно небольшими, а в большинстве исследований использовался перекрестный дизайн. Совокупные показатели NNT для ТЦА при БДН и ПГН составили 2,1 и 2,8 соответственно (Finnerup et al., 2010).

Bril et al. (2011) свидетельствуют о том, что из селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) для лечения БДН главным образом изучали дулоксетин и венлафаксин. В трех РКИ дулоксетин при сравнении с плацебо продемонстрировал значимое ослабление боли, совокупный показатель NNT был равен 5,0 (Finnerup et al., 2010). В недавно проведенном исследовании Lavoie et al. (2013), посвященном эффективности дулоксетина при болевой периферической нейропатии, вызванной химиотерапией, препарат существенно уменьшал интенсивность боли по сравнению с плацебо с умеренной величиной влияния (0,51). Дулоксетин также изучался у пациентов с центральной НБ, обусловленной травмой спинного мозга или инсультом, но результаты были негативными (Vranken et al., 2011).

Венлафаксин продемонстрировал эффективность при БДН и смешанной полинейропатии в дозах от 150 до 225 мг/сут (Rowbotham et al., 2004; Sindrup et al., 2003). Однако при сравнении

венлафаксина и имипрамина было показано, что в группе венлафаксина у большей части пациентов отмечался терапевтический ответ. В другом исследовании, в котором изучали венлафаксин в комбинации с габапентином при БДН, венлафаксин демонстрировал значимо большее ослабление боли, чем плацебо плюс габапентин (Simpson, 2001).

### **Анальгетики второй линии**

В качестве второй линии лечения при ведении лиц с НБ рекомендованы трамадол и опиоидные анальгетики.

#### **Трамадол**

Трамадол является слабым опиоидным агонистом с некоторыми свойствами, аналогичными ТЦА в ингибировании обратного захвата норадреналина и серотонина (Abramowicz, 1993). В трех РКИ трамадол продемонстрировал значимое улучшение при БДН и смешанных синдромах с НБ; общий показатель NNT – 4,9 (Finnerup et al., 2010). Необходимо отметить, что трамадол реже вызывал запоры и тошноту, чем другие слабые опиоидные анальгетики, например кодеин (Smith et al., 2004). Трамадол следует осторожно использовать при его сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), поскольку повышается риск спутанности сознания и серотонинового синдрома, особенно у пожилых пациентов (Hollingshead et al., 2006).

#### **Опиоидные анальгетики**

Недавно проведенный метаанализ исследований эффективности опиоидов при хронической боли включал 16 испытаний их применения при НБ (Furlan et al., 2011). В некоторых изучалось использование опиоидов при БДН и ПГН, другие были сосредоточены на послеампутационной боли, ишиасе и боли вследствие повреждения спинного мозга. В результате отмечалась небольшая величина влияния лечения (0,24) с предпочтительностью для опиоидов в 13 из всех РКИ. Совокупное NNT для опиоидов при болевой полинейропатии и ПГН составило 2,6 (Finnerup et al., 2010).

### **Анальгетики третьей линии**

Для третьей линии лечения НБ рекомендован один класс медикаментов – каннабиноиды.

#### **Каннабиноиды**

Каннабиноиды – анальгезирующие средства с растущим количеством доказательств их эффективности при центральной НБ; NNT составляет 3,4 (Finnerup et al., 2010). В испытании, в котором изучалась центральная боль при рассеянном склерозе, дронабинол вызывал умеренную анальгезию (Svensden et al., 2004). В другом исследовании микстура в форме орального спрея с соотношением тетрагидроканнабинола и каннабинола 50/50 обеспечивала значимую эффективность в случае центральной боли при рассеянном склерозе (Rog et al., 2005). Недавно проведенный систематический обзор клинических испытаний по использованию каннабиноидов при хронической боли и НБ выявил, что после 2006 г. было опубликовано семь исследований высокого качества (I и II класса), и во всех, за исключением одного, были отмечены положительные результаты (Lynch, Campbell, 2011). Четыре из них включали курение каннабиса для лечения ВИЧ-ассоциированной нейропатии (два исследования), посттравматической и послеоперационной НБ, а также смешанных состояний центральной и периферической НБ. В двух испытаниях применяли каннабиноиды в виде орального спрея при выраженной периферической НБ с аллодинией и БДН. В единственном испытании с негативными данными сравнивали синтетический каннабиноид набилон с дигидрокодеином при терапии периферической НБ. Было установлено, что дигидрокодеин превосходил набилон. Кроме того, в исследовании с использованием дизайна расширенного набора и отмены препарата выявлено, что набилон был эффективным для ослабления симптомов диабетической нейропатии, а также уменьшал нарушения сна и улучшал общее качество жизни (Toth et al., 2012).

## **Анальгетики четвертой линии**

В качестве четвертой линии лечения НБ могут рассматриваться СИОЗС, другие антиконвульсанты, метадон, лидокаин для местного применения и др.

### **СИОЗС**

Согласно имеющимся сведениям, СИОЗС обладают слабым анальгезирующим действием при НБ. В ходе четырех исследований циталопрам, пароксетин и эсциталопрам продемонстрировали эффективность при БДН и болевой полинейропатии (Sindrup et al., 1990, 1992; Otto et al., 2008), эффективность флуоксетина доказана не была (Max et al., 1992). Общий показатель NNT во всех испытаниях составил 6,8 (Finnerup et al., 2010). По данным Sproule et al. (1997), СИОЗС могут тормозить метаболизм ТЦА и повышать риск серотонинового синдрома.

### **Другие антиконвульсанты**

Применение ламотриджина изучалось при центральной и периферической НБ с различными исходами. Результаты четырех исследований эффективности препарата при БДН, двух – при смешанной НБ и по одному – при вызванной химиотерапией НБ и НБ после повреждения спинного мозга были негативными. Сообщалось о положительных исходах испытаний, в которых изучали ламотриджин при ВИЧ-нейропатии, невралгии тройничного нерва и центральной постинсультной боли, однако выборки были небольшими и немало испытаний завершились досрочно (Wiffen et al., 2011).

Лакосамид – противосудорожное средство со свойствами блокатора натриевых каналов. Препарат изучали в пяти испытаниях для лечения БДН. В каждом из них польза лакосамида была умеренной, диапазон NNT составил 10-12. Таким образом, эффективность лакосамида при БДН является ограниченной (Hearn et al., 2012).

По указаниям Finnerup et al. (2010), топирамат и вальпроевая кислота в терапии НБ ассоциировались с противоречивыми результатами.

### **Метадон**

Согласно сведениям Gogman et al. (1997), метадон – синтетический опиоидный анальгетик, который может быть эффективен при НБ. Данный препарат обладает свойствами антагониста N-метил-D-аспартата. В двух небольших РКИ была продемонстрирована польза метадона при НБ (Morley et al., 2003; Gagnon et al., 2003). Также по результатам опроса удалось установить его эффективность при смешанных состояниях НБ (Moulin et al., 2005). Метадон обладает хорошей биодоступностью при пероральном приеме, а продолжительность действия при повторном использовании составляет как минимум восемь часов. Период полувыведения препарата – 24-36 часов, что требует пристального наблюдения на протяжении фазы титрации. К сожалению, отсутствуют РКИ высокого качества, поддерживающие лечение НБ метадоном, однако доступны руководства, в которых рекомендуется использовать препарат при хронической боли (Lynch, 2005). Важно отметить, что крайне необходимо проведение сравнительных исследований метадона и других опиоидов для перорального приема.

### **Местное применение лидокаина**

Лидокаин используется местно в качестве блокатора натриевых каналов и может быть эффективен при НБ. Системные побочные реакции отмечаются редко, так как концентрация препарата в крови достигает незначительного уровня (Gammaaitoni, Davis, 2002). Топическое применение лидокаина является весьма практичным для пациентов с локализованной периферической НБ. На основании трех положительных РКИ, в которых изучали использование 5%-ного лидокаинового пластыря для контроля ПГН, препарат остается во второй линии лечения (Finnerup et al., 2010). Однако не удалось продемонстрировать пользу лидокаинового крема или 5%-ного

пластыря у лиц с послеоперационным повреждением периферических нервов или при смешанной НБ (Cheville et al., 2009; Ho et al., 2010). В связи с этим результаты контролируемых плацебо испытаний использования лидокаина при НБ рассматриваются как противоречивые.

### **Другие средства**

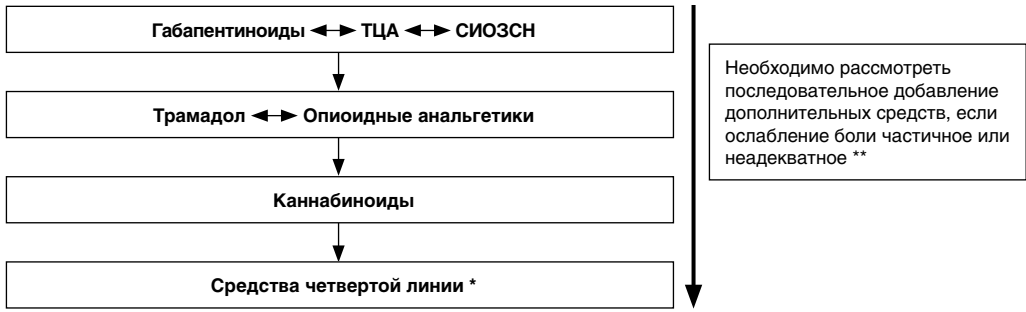
Талентадол – это новый опиоидный анальгетик центрального действия, который недавно стал доступен в Канаде. Фармакологически он схож с трамадолом в отношении двойного механизма действия, но имеет большее сродство к опиоидным рецепторам и обладает только норадренергическим действием как ингибитор обратного захвата моноаминов. Талентадол в пять раз слабее оксикодона, но показал эффективность при ведении БДН с лучшей переносимостью (Schwartz et al., 2011).

Местное применение капсаицина может быть эффективным при локализованной НБ, например при ПГН. После аппликации на кожу капсаицин первоначально вызывает усиление болевой чувствительности, затем следует стойкая десенсибилизация после повторных аппликаций капсаицина низкой концентрации (< 1%) или единичной – высокой концентрации (8%). В нескольких исследованиях с небольшими выборками пациентов указывалось, что низкие концентрации капсаицина обеспечивали минимальную пользу по сравнению с местным кремом плацебо (Derry, Moore, 2012). С другой стороны, недавно в четырех слепых испытаниях изучали высокие концентрации препарата при ПГН и в двух – при болевой ВИЧ-нейропатии с использованием 0,04%-ного топического капсаицина в качестве контроля. Все исследования показали значимую пользу капсаицина по сравнению с плацебо к 12-й неделе после единственной аппликации. При изучении препарата для лечения ПГН диапазон NNT составил 8-10, ВИЧ-нейропатии – приблизительно 6,2 (Derry et al., 2013). Высокие концентрации капсаицина требовали предварительной аппликации местного анестетика, поскольку вызывали интенсивное ощущение жжения.

Польза ботулинического токсина при НБ изучалась в двух РКИ с положительными результатами. Было отмечено значительное уменьшение интенсивности боли на протяжении 12-14 недель, но величина влияния терапии была недостаточной по причине небольших выборок. Испытание с перекрестным дизайном включало только 18 пациентов с БДН, а в исследование с дизайном параллельных групп были вовлечены 29 лиц с локализованными болевыми нейропатиями (Yuan et al., 2009; Rapoux et al., 2008). Именно поэтому доказательства роли ботулинического токсина в лечении НБ требуют дополнительных подтверждений.

### **Комбинированная фармакотерапия**

Сочетанное применение как минимум двух болеутоляющих средств при НБ является неплохим вариантом фармакотерапии, поскольку может улучшить эффективность анальгезии и потенциально уменьшить общее количество побочных реакций, если синергическое действие позволит сократить дозу комбинируемых препаратов (Gilron et al., 2013). В недавний кокрановский обзор комбинированного медикаментозного лечения НБ вошло 21 исследование (Chararro et al., 2012). В большинстве из них оценивали сочетанное использование опиоида с габапентином, прегабалином или ТЦА, габапентина с нортриптилином и различными местными медикаментами. Был проведен метаанализ только одной комбинации – габапентин плюс опиоид в сравнении только с габапентином. Согласно полученным результатам, отмечалось умеренное превосходство применения габапентина и опиоидов, которое, однако, приводило к более частому прекращению лечения по причине побочных действий. В недавнем проведенном РКИ сравнивалась комбинация стандартных доз дулоксетина (60 мг/сут) и прегабалина (300 мг/сут) с приемом препаратов в высоких дозах в режиме монотерапии (120 или 600 мг/сут соответственно). В итоге, не было выявлено значимых различий в средних показателях интенсивности боли на протяжении 24 часов, хотя побочные действия были сравнимыми (Tesfaye et al., 2013).



**Рисунок. Алгоритм фармакологического ведения НБ**

Примечания: \* – Топическое применение лидокаина (вторая линия лечения при ПГН), метадон, ламотриджин, лакосамид, тапедол, ботулинический токсин; \*\* – Доказательства РКИ, поддерживающие комбинированную терапию, ограничены.

### Алгоритм фармакотерапии НБ

Обновленный алгоритм медикаментозного ведения НБ представлен на рисунке, а в таблице приведены рекомендуемые дозировки определенных лекарственных средств. Нефармакологические вмешательства, в том числе физиотерапия, программы физических упражнений и психологические методики, важны для улучшения результатов лечения.

По сравнению с предыдущим руководством по НБ Hall et al. (2007) дулоксетин переведен со второй линии лечения в первую на основании последних доказательств его эффективности при болевой нейропатии, вызванной химиотерапией, в дополнение к уже установленной при БДН (Lavoie et al., 2013). Следовательно, ТЦА, габапентиноиды и СИОЗСН в настоящее время рассматриваются как средства первой линии лечения хронической НБ. Преимуществами ТЦА являются низкая цена и однократный прием дозы на протяжении дня. Однако они могут вызывать сонливость и значительные антихолинергические побочные реакции, в том числе сухость во рту, запор и задержку мочи, поэтому плохо переносятся пациентами пожилого возраста. ТЦА группы вторичных аминов (нортриптилин и дезипрамин) лучше переносятся, чем четвертичные (амитриптилин и имипрамин) со сравнимой эффективностью (McQuay et al., 1996). При приеме ТЦА фактором риска также является их кардиотоксичность, которая может быть относительным противопоказанием у лиц с аритмией в анамнезе (O’Connor, Dworkin, 2009).

Габапентин и прегабалин обладают схожим механизмом действия и профилем побочных действий, и их можно титровать быстрее, чем антидепрессанты. Преимущества прегабалина перед габапентином состоят в том, что прегабалин принимается дважды в день, а его фармакокинетика прямо пропорциональна. Как правило, у габапентиноидов мало лекарственных взаимодействий, но они влияют на почечную экскрецию, поэтому требуется снижение дозы у пациентов с почечной недостаточностью (O’Connor, Dworkin, 2009).

В случае если лечение ТЦА было неудачным или их назначение противопоказано, следует рассмотреть использование габапентиноидов или СИОЗСН, как, например, дулоксетин. Если один из перечисленных препаратов обеспечивает лишь парциальное ослабление боли, имеет смысл добавить другое средство, поскольку есть доказательства возможной пользы комбинированной фармакотерапии (Gilon et al., 2013).

Если медикаменты первой линии оказались неэффективными, не обеспечив адекватного обезболивания, трамадол либо типичные опиоидные анальгетики могут быть препаратами второго выбора. Также имеет смысл рассмотреть применение таких опиоидов короткого действия, как кодеин или оксикодон (иногда в комбинации с ацетаминофеном) для достижения анальгезии во время титрации, если это необходимо при тяжелой боли. Опиоидные анальгетики с контролируемым высвобождением следует рассматривать в качестве средств второй линии лечения при НБ, поскольку профиль их побочных действий обширен, а риск неправильного употребления, злоупотребления или зависимости требует соблюдать осторожность

Таблица. Схемы дозирования препаратов для лечения НБ

| Препарат   | Начальная доза и титрация   | Обычная поддерживающая доза  | Побочные действия   | Комментарии   |
|--|---|--|---|---|
| <b>ТЦА</b>   |   |  |   |   |
| Амитриптилин<br>Нортриптилин<br>Дезипрамин                   | 10-25 мг/сут;<br>повышать каждую неделю на 10 мг/сут                            | 10-100 мг/сут  | Сонливость, спутанность сознания, ортостатическая гипотензия, сухость во рту, запор, задержка мочи, повышение веса, аритмия | Амитриптилин с большей вероятностью вызывает сонливость и антихолинергические побочные действия; противопоказаны у пациентов с глаукомой, симптоматическим увеличением предстательной железы и серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями                      |
| <b>СИОЗСН</b>  |   |  |   |   |
| Венлафаксин  | 37,5 мг/сут;<br>повышать каждую неделю на 37,5 мг/сут                           | 150-225 мг/сут   | Тошнота, головокружение, сонливость, потливость, гипертензия  | При почечной недостаточности требуется подбор дозы  |
| Дулоксетин   | 30 мг/сут;<br>повышать каждую неделю на 30 мг/сут                               | 60-120 мг/сут  | Седация, тошнота, запор, атаксия, сухость во рту  | Противопоказан у пациентов с глаукомой  |
| <b>Антиконвульсанты</b>                                      |   |  |   |   |
| Габалентин   | 100-300 мг/сут;<br>повышать каждую неделю на 100-300 мг/сут                     | 300-1200 мг три раза в сутки   | Сонливость, головокружение, периферические отеки, нечеткость зрения   | Требуется подбор дозы при почечной недостаточности и у пожилых пациентов  |
| Прегабалин   | 25-150 мг/сут; повышать каждую неделю на 25-150 мг/сут                          | 150-300 мг два раза в сутки  | Сонливость, головокружение, периферические отеки, нечеткость зрения   | Подбор дозы при почечной недостаточности  |
| Карбамазепин   | 100 мг/сут;<br>повышать каждую неделю на 100-200 мг/сут                         | 200-400 мг три раза в сутки  | Сонливость, головокружение, нечеткость зрения, атаксия, головная боль, тошнота, сыпь  | Препарат первого выбора при судорожных болях (идиопатическая невралгия тройничного нерва); как активатор ферментов может влиять на активность других препаратов, например варфарина; рекомендуется мониторинг содержания клеток крови и тестов печеночных функций |
| <b>Опиоидные анальгетики с контролируемым высвобождением</b> |   |  |   |   |
| Морфин<br>Оксикодон<br>Фентанил<br>Гидроморфин               | 15 мг каждые 12 ч, 10 мг каждые 12 ч, 12-25 мкг/ч, пластырь по 3 мг каждые 12 ч | 30-120 мг каждые 12 ч, 20-60 мг каждые 12 ч, 25-100 мкг/ч, пластырь по 6-24 мг каждые 12 ч | Тошнота, рвота, седация, сонливость, задержка мочи, запор   | Запоры требуют наблюдения за функциями кишечника; необходим мониторинг зависимости  |
| <b>Другие средства</b>                                       |   |  |   |   |
| Трамадол   | 50 мг/сут;<br>повышать каждую неделю на 50 мг/сут                               | 50-100 мг четыре раза в сутки или 100-400 мг ежедневно (контролируемое высвобождение)      | Атаксия, седация, запор, судороги, ортостатическая гипотензия   | Может снижать судорожный порог, следует осторожно использовать у пациентов с эпилепсией   |



| Препарат                                       | Начальная доза и титрация  | Обычная поддерживающая доза  | Побочные действия                          | Комментарии  |
|--|--|--|--|--|
| Лидокаин                                       |  | 5%-ный пластырь или гель наносится на болезненный участок на 12 ч на протяжении 24 ч |  | Наиболее полезен при ПГН, системные побочные действия практически отсутствуют; лидокаиновый пластырь недоступен в Канаде   |
| Тетрагидроканнабинол/ каннабидол (набиксимолз) | 1-2 дозы спрея каждые 4 ч, максимум 4 дозы спрея в первый день, титровать медленно | Две дозы спрея четыре раза в сутки   | Головокружение, слабость, тошнота, эйфория | В Канаде одобрен для лечения НБ, связанной с множественным склерозом; вызывает положительный тест на каннабиноиды в моче, необходим мониторинг места аппликации (слизистая оболочка рта) |
| Набилон  | 0,25-0,5 мг на ночь; каждую неделю повышать на 0,5 мг/сут                          | 3 мг дважды в сутки  | Головокружение, сонливость, сухость во рту | Одобен в Канаде для лечения тошноты и рвоты, связанных с химиотерапией; не вызывает положительную реакцию при проверке мочи на содержание наркотиков                                     |

при назначении и мониторинге. В ходе недавнего метаанализа 62 РКИ было выявлено, что наиболее частыми нежелательными эффектами, связанными с приемом опиоидов, являются тошнота (28%), запор (25%), сонливость (24%), головокружение (18%) и рвота (15%) (Furlan et al., 2011). Следует отметить, что может отмечаться толерантность к некоторым побочным реакциям, и почти у всех пациентов, которым выполнена замена на опиоидные анальгетики с контролируемым высвобождением, необходимо продолжение мониторинга за функциями кишечника. Возможные долговременные осложнения опиоидной анальгезии включают гипералгезию и эндокринопатию (Мао, 2002; Daniell, 2002, 2008). Эндокринные действия проявляются гипогонадизмом и повышением риска остеопении. Мониторинг риска опиоидной зависимости также является сложной задачей. В обзоре Fishbain et al. (2008) указывалось, что поведенческие нарушения, ассоциированные с приемом препаратов, или употребление нелегальных наркотиков отмечаются у 10-15% пациентов, постоянно получающих опиоидную терапию. Для безопасного и эффективного использования опиоидов при хронической боли, не связанной с раком, в канадских руководствах настоятельно рекомендуется контролировать возможное развитие зависимости (NOUGG, 2013).

В настоящее время каннабиноиды переведены в третью линии лечения хронической НБ на основании растущего количества доказательств их эффективности при многих моделях боли, в том числе ВИЧ-нейропатии, посттравматической и послеоперационной НБ, БДН и боли после повреждения спинного мозга (Lynch, Campbell, 2011; Toth et al., 2012). Однако каннабиноиды также требуют пристального мониторинга и противопоказаны пациентам с психозом в анамнезе, а применение этих средств, включая оральный спрей, является дорогостоящим.

Медикаменты четвертого выбора при НБ включают метадон, тапентадол и антиконвульсанты с меньшими доказательствами эффективности, например лакосамид, ламотриджин и топирамат. Лидокаин для местного применения отнесен к четвертой линии терапии по причине противоречивых доказательных данных по его эффективности, за исключением использования при ПГН, где он остается средством второго выбора.

Более сложным является пошаговый системный подход лечения центральной НБ, поскольку было проведено множество исследований высокого качества с противоречивыми доказательствами эффективности. Так, ламотриджин, к примеру, продемонстрировал пользу при центральной постинсультной боли, но не при боли после повреждения спинного мозга (Wiffen et al., 2011). Подобным образом прегабалин был эффективен при боли после поражения спинного мозга, но не при центральной постинсультной боли (Siddall et al., 2006; Vranken et al., 2008;

Kim et al., 2011). Однако имеет смысл рассматривать габапентиноиды и каннабиноиды в качестве средств первой линии лечения при боли после повреждения спинного мозга, а ТЦА и ламотриджин – при центральной постинсультной боли (Teasell et al., 2010; Leijon, Boivie, 1989; Wiffen et al., 2011).

### **Инвазивные техники лечения НБ**

Несмотря на то что инвазивные вмешательства находятся вне фокуса внимания представленного согласительного заявления, обычно их использование рассматривается, если стандартная фармакотерапия оказалась неудачной, а эмоциональные показатели психологического скрининга стабильны. Как правило, безопасным является внутривенное введение лидокаина, но периоды эффективности ограничиваются одной или двумя неделями после введения (Tremont-Lukats et al., 2005). Авторы двух недавних всесторонних обзоров инвазивных вмешательств при лечении НБ пришли к заключению, что эпидуральные инъекции стероидов при радикулопатии и для стимуляции спинного мозга после интраоперационного повреждения малоэффективны (Mailis, Taenzer, 2012; Dworkin et al., 2013).

### **Выводы**

В обновленном консенсусном заявлении CPS предложен адаптированный алгоритм фармакологического подхода к лечению НБ. Согласно приведенным рекомендациям, габапентиноиды, ТЦА и СИОЗСН представляют первую линию лечения НБ в режиме монотерапии или в комбинации. Если прием этих препаратов не дает желаемого результата, для дальнейшего применения рекомендованы типичные опиоидные анальгетики и трамадол с учетом рисков и профилей их побочных действий. В настоящее время каннабиноиды рассматриваются в качестве третьей линии лечения на основании последних доказательств их эффективности, но требуют рассудительной практики их назначения.

Важно отметить, что необходима разработка новых подходов для улучшения ведения лиц с НБ. Кроме того, требуется проведение дальнейших сравнительных исследований анальгетиков и их комбинаций, изучение долговременных результатов лечения, терапии центральной НБ, а также ведения пациентов с НБ в педиатрической и гериатрической практике.

*Подготовил **Станислав Костюченко***

*Оригинальный текст документа читайте на сайте [www.canadianpainsociety.ca](http://www.canadianpainsociety.ca)*