

Нейропатичний біль: від рекомендацій до клінічної практики

Нейропатичний біль, що суттєво відрізняється від ноцицептивного, є поширеним хронічним станом, який потребує принципово іншого терапевтичного підходу. Ведення пацієнтів із нейропатичним болем пов'язане із цілою низкою проблем. До вашої уваги представлено огляд статті G. Crucci та A. Truini «A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice», опублікованої в журналі *Pain and Therapy* (2017; 6 (Suppl 1): S35–S42), де обговорюються рекомендації з лікування нейропатичного болю та їх ефективність для клінічної практики.

Нейропатичний біль — це хронічний стан, який стає важким тягарем для пацієнта, суспільства та системи охорони здоров'я загалом (Smith and Torgance, 2012). Поширеність нейропатичного болю (НБ) серед населення орієнтовно становить 6,9–10,0 % (van Hecke et al., 2014). Такі чинники, як старіння населення, зростання чисельності осіб із надмірною вагою, підвищення виживаності хворих на онкологію, які отримують належне лікування, можуть також викликати НБ, зумовлюючи високу ймовірність зростання рівня його поширеності (Moulin et al. 2014).

Рекомендації щодо лікування нейропатичного болю

Настанови з клінічної практики, розроблені для полегшення оцінювання та лікування НБ, публікували багато міжнародних і місцевих фахових установ, зокрема Міжнародна асоціація з вивчення болю — IASP (Finnerup et al., 2015; Dworkin et al., 2013; Naanraa et al., 2011), Європейська федерація неврологічних товариств — EFNS (Attal et al., 2010; Crucci et al., 2010; Crucci et al., 2007) та Національний інститут охорони здоров'я і клінічного вдосконалення Великої Британії (NICE, 2013). Для уникнення розбіжностей із тактики лікування осіб із НБ згодом ці рекомендації були узгоджені між зазначеними організаціями (Deng et al., 2016). Як наведено в таблиці, у настановах щодо фармакотерапії НБ до препаратів першої лінії включено три класи засобів:

- 1) трициклічні антидепресанти (ТЦА), особливо амітриптилін;
- 2) інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН), такі як дулоксетин;
- 3) ліганди α -2 δ -кальцієвих каналів габапентин та прегабалін.

Трамадол, опіоїди слабкої дії та СІЗЗСН більшість настанов рекомендують як препарати другої лінії вибору при лікуванні НБ. Зокрема, настанови NICE пропонують призначати трамадол лише в разі гострих станів для зняття болю через високий ризик синдрому відміни та ризик побічних ефектів порівняно з іншим лікуванням, а також із невеликою кількістю досліджень і недостатнім періодом спостереження (NICE, 2013).

Препарати, які рекомендовані як третя та четверта лінії терапії, поєднують опіоїди сильної дії, інші протиепілептичні засоби, окрім габапентиніодів, та канабіноїди. Карбамазепін є загально-визнаним ефективним засобом лікування невралгії трійчастого нерва. Для локального НБ бажано застосовувати місцеве знеболення капсаїцином і лідокаїном.

Таблиця. Рекомендації щодо фармакотерапії нейропатичного болю

	EFNS				NICE		CPS		NeuPSIG
	Діабетична нейропатія	Постгерпетична невралгія	Невралгія трійчастого нерва	Центральний НБ	Усі види НБ	Невралгія трійчастого нерва	Усі види НБ	Невралгія трійчастого нерва	Усі види НБ
Препарати першої лінії	Дулоксетин Габапентин Прегабалін ТЦА Венлафаксин****	Габапентин Прегабалін ТЦА Лідокаїновий пластр*	Карбамазепін Окскарбамазепін	Габапентин Прегабалін ТЦА	Амітриптилін Дулоксетин Габапентин Прегабалін Капсаїциновий крем** (локалізований біль у пацієнтів, які бажають уникнути чи не переносити прийом препаратів per os)	Карбамазепін	Габапентин Прегабалін Дулоксетин Венлафаксин**** ТЦА	Карбамазепін	Габапентин ПД/енакарбіл Прегабалін Дулоксетин Венлафаксин**** ТЦА
Препарати другої лінії	Трамадол	Опіоїди сильної дії Капсаїциновий крем		Трамадол Опіоїди сильної дії	Один з решти трьох оральних препаратів терапії першої лінії		Трамадол Опіоїди сильної дії Лідокаїновий крем*** Лідокаїновий пластр***		

Примітки: EFNS — Європейська федерація неврологічних товариств; NICE — Національний інститут охорони здоров'я і клінічного вдосконалення Великої Британії; CPS — Канадське товариство з дослідження болю; NeuPSIG — спеціальна група з проблем нейропатичного болю; НБ — нейропатичний біль; ПД — пролонгована дія; * для застосування у літніх пацієнтів; ** для використання при локалізованому болю; *** для використання при постгерпетичній невралгії; **** у більшості європейських країн венлафаксин не схвалений для застосування при нейропатичному болю.

Ефективність та обмеження настанов із лікування нейропатичного болю

Нейропатичний біль — синдром, що може розвиватися внаслідок багатьох різноманітних етіологічних причин, а його клінічні ознаки мають достатньо різноманітний характер (Стусси et al., 2009; Baron, 2009). Вкрай важливо коректно встановлювати діагноз НБ, хоча нині все ще бракує загальноприйнятих діагностичних інструментів (Treede et al., 2008). Рекомендації EFNS та спеціальної групи з проблем нейропатичного болю (NeuPSIG) щодо діагностування НБ та його належного оцінювання спираються на визначення IASP, згідно з яким цей синдром «спричинений ушкодженням чи захворюванням соматовегетативної нервової системи». Таке визначення потребує ідентифікації основного ураження або хвороби. Зазвичай, це не є проблемою, оскільки їх можливо виявити під час клінічного обстеження або на підставі історії хвороби пацієнта. У разі, якщо біль є основним або навіть єдиним симптомом, послугоування вказаним визначенням може навіть дещо ускладнювати процес діагностування НБ (Bouhassira and Attal, 2011).

Ще одне обмеження концепції настанов із клінічної практики щодо класифікації болю стосується вибору адекватного лікування. Традиційно НБ класифікують на підставі етіології (причини виникнення захворювання). До речі, EFNS у своїх рекомендаціях досі дотримується такого підходу (Attal et al., 2010). Висунуто припущення, що класифікація на основі патофізіологічних механізмів може бути ефективнішою (Dworkin et al., 2003; Baron et al., 2006).

У перехресному дослідженні 2 тис. 100 пацієнтів із діабетичним НБ та постгерпетичною невралгією застосовували ієрархічний кластерний аналіз патернів сенсорних симптомів. Проаналізовано п'ять основних симптомів, які здебільшого спостерігали в обох вказаних групах, хоча їхня частота мала дещо різний характер (Baron et al., 2009). Натомість в іншому дослідженні, яке включало 482 пацієнти із НБ, вивчали взаємозв'язок між позитивними неврологічними

симптомами та етіологією, типом ушкодження та локалізацією больового синдрому. За винятком невралгії трійчастого нерва та постгерпетичної невралгії, вчені фіксували більше подібностей, аніж відмінностей у симптомах між різними типами НБ (Attal et al., 2008). В обох дослідженнях автори дійшли висновку, що класифікація захворювання за типом симптомів чи «ступенем болю» є прийнятнішою, ніж за етіологією (Baron et al., 2009; Attal et al., 2008).

Якість рекомендацій із лікування НБ оцінювали за допомогою інструменту «Оцінка досліджень та науково-дослідна діяльність» (AGREE II), який уміщує п'ять доменів:

- 1) сфера та мета;
- 2) залучення зацікавлених сторін;
- 3) точність результату;
- 4) чіткість представлення;
- 5) застосовність і незалежність оцінювання.

Усі настанови мали найнижчі значення в домені застосовності. Наприклад, рекомендації NICE, EFNS та CPS щодо фармакотерапії отримали 42, 14 та 0 % відповідно. Клінічні настанови щодо практичних втручань, які опубліковані EFNS, CPS і NeuPSIG, у домені застосовності мали оцінку 0 % . Точність результату домену в згаданому аналізі розглядали як головний показник якості рекомендацій щодо клінічної практики. Фармакологічне лікування, наведене у NICE, CPS і EFSN, оцінили в цьому домені як 86, 55 та 55 % відповідно (Deng et al., 2016).

Науковці вивчали опубліковані NeuPSIG найновіші настанови з фармакотерапії, проте ці рекомендації значно вирізнялися серед подібних публікацій (Deng et al., 2016; Attal and Bouhassira, 2015). По-перше, вони ґрунтувалися на даних метааналізів клінічних досліджень НБ, які проводили з 1966 року, крім того, брали до уваги результати дослідження, які не були опубліковані (Finnerup et al., 2015). Цей факт дає змогу проаналізувати помилки, які могли бути допущені раніше, а також підстави вважати, що загальна ефективність медикаментозного лікування є завищеною щонайменше на 10 %, а найдієвішими виявилися пластири з високою концентрацією капсаїцину (активний компонент перцю). По-друге, у цих настановах НБ біль розглядали як специфічну характеристику, оскільки, як правило, етіологія не чинить вплив на ефективність системного лікування. Отримані дані свідчать, що спричинена ВІЛ полінейропатія та радикулопатія гірше піддаються фармакотерапії, ніж усі інші типи НБ, що є винятком щодо застосування цього підходу. Для оцінювання якості доказових даних застосовували систему розроблення, оцінювання та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE), рекомендації відповідали принципам AGREE II (Finnerup et al., 2015).

Як обрати препарат першої лінії терапії

Міжнародні настанови на підставі даних рандомізованих контрольованих досліджень рекомендують застосовувати препарати різних класів. У щоденній клінічній практиці лікарі обирають препарат відповідно до конкретних проблем пацієнта та власне специфіки дії застосованого засобу. Це уможлиблює робити вибір у межах препаратів першої лінії.

Прегабалін і габапентин мають однаковий механізм дії на α -2 δ -субодиниці пресинаптичних кальцієвих каналів. Хоча отримані дані рандомізованих контрольованих досліджень доводять, що вказані препарати, попри однакову ефективність, мають певні відмінності. Для прегабаліну характерний лінійний фармакокінетичний профіль, сприятливіший, аніж габапентину. Абсорбція прегабаліну після перорального прийому не є насичуваною, а біодоступність — практично повною. Завдяки цим фармакокінетичним властивостям пропонуване дозування засобу (300 мг/добу) є дієвішим, а отже, очікувані результати набагато передбачуванішими (Sills, 2006).

Тому в клінічній практиці прегабалін може мати переваги, порівняно з габапентином. Серед антидепресантів міжнародні настанови рекомендують застосовувати як ТЦА, так і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН). Більшість даних клінічних досліджень підтверджують, що ефективність СІЗЗСН нижча, ніж у ТЦА

за показником статистично значущої кількості осіб, які потребують лікування (NNT), а саме 6,4 — для СІЗЗСН та 3,6 — для ТЦА (Finnerup et al., 2015).

ТЦА в осіб літнього віку часто провокують запаморочення, седацію, ортостатичну гіпотензію, сухість у роті та закрепи, що може спричинити синдром відміни. Нортриптиліну притаманний менш виражений антихолінергічний ефект та седація, а тому він переноситься краще, ніж неселективні ТЦА (Watson et al., 1998). Крім того, ТЦА протипоказані пацієнтам із глаукомою, гіпертрофією простати та певними порушеннями серцевосудинної системи. Порівняно з ТЦА, профіль безпеки СІЗЗСН є значно вищим. Так, у метааналізі, який включав результати трьох досліджень ефективності дулоксетину (найширше застосованого СІЗЗСН при НБ) у пацієнтів із діабетичною нейропатією і больовим синдромом спостерігали, що для добового дозування 60 мг статистично значущий показник NNH (кількість осіб, які піддавалися дії чинника ризику, на один випадок виникнення захворювання) становить 17,5. У дослідженнях не виявлено відмінностей щодо лікувальної дії різних антидепресантів. Хоча для осіб похилого віку завдяки кращому профілю безпеки та приблизно однаковій ефективності СІЗЗСН можуть бути кращим вибором, аніж ТЦА (Edelsberg et al., 2009; Yalcin et al., 2014).

Поліпшення якості життя

Для визначення терапевтичної ефективності та безпеки інтервенцій застосовують статистичні показники NNT та NNH, хоча застосування першого щодо пацієнтів із НБ піддається критиці (Edelsberg et al., 2009). Так, для встановлення показника NNT результат має бути бінарним. Однак у разі полегшення болю відповідь є ступеневою. Ця проблема може бути розв'язана запровадженням обмеження, за яким для більшості клінічних досліджень відповідні регуляторні органи рекомендують застосовувати показник зменшення болю на $\geq 50\%$. Різноманітність і низька точність методик оцінювання, якими послуговувалися у багатьох клінічних дослідженнях, суттєво знижують валідність порівняння клінічної ефективності за показником NNT (Edelsberg et al., 2009). Гетерогенність різних станів із НБ означає, що сумарний показник NNT для НБ, яким послуговуються під час метааналізу, матиме низьку практичну значущість (Edelsberg et al., 2009).

Показник, який найменше брали до уваги під час оцінювання НБ, — це пов'язана зі здоров'ям якість життя. Навіть за наявності доказових даних впливу НБ на зниження його рівня виникали певні протиріччя щодо питання кореляції між тяжкістю болю та ступенем його впливу на якість життя (Smith and Torrance, 2012). Вивчення патофізіологічних механізмів, що лежать в основі кореляції НБ із тривогою та депресією, лише розпочато, до того ж більшість досліджень проводять на тваринних моделях (Yalcin et al., 2014).

Як свідчить практика, недостатній анальгетичний ефект фармакологічних втручань є одним із основних чинників, що зумовлюють низьку якість життя пацієнтів із НБ. Це призводить до зростання соціальних витрат. Розвиток втручань, здатних ефективно поліпшити вказаний показник, має бути наразі одним із першочергових (Smith and Torrance, 2012).

Комбінована терапія: рішення за межами досліджень

Щонайменше 45 % пацієнтів із НБ отримують лікування двома або більше препаратами (Tarride et al., 2006). Доведено, що комбінована терапія при НБ демонструє хороші результати (Holbech et al., 2017). У систематичному огляді, присвяченому оцінюванню ефективності, переносимості та безпеки комбінованої терапії НБ на підставі аналізу даних 21 рандомізованого контрольованого клінічного дослідження, наведено доказові дані на користь застосування комбінації двох препаратів. Обмежена кількість досліджень, які б зосереджувалися на конкретній комбінації медикаментозних препаратів, не дала змоги рекомендувати певні підходи до лікування НБ (Chararro et al., 2012). На підставі іншого метааналізу, де вивчали результати семи рандомізованих контрольованих досліджень, через суперечливі висновки було сформульовано

рекомендації, що мали непереконливий характер (за системою GRADE) для застосування комбінованої терапії (Finnegur et al., 2015).

Комбінована терапія має певні переваги: виражену аналгетичну ефективність завдяки доповненню та взаємному підсиленню лікувальної дії медикаментозних засобів; кращий профіль переносимості; зменшення таких ознак, як тривога, депресія, порушення сну (Gilron et al., 2013). Через значне поширення серед пацієнтів із НБ інформації про невисоку дієвість застосування одного препарату для втамування больового синдрому, вчені сфокусували увагу на вивченні ефективності та безпеки саме комбінованої терапії.

Висновки

НБ є досить поширеним станом, що негативно позначається на здоров'ї пацієнтів, які потерпають від нього. Попри те, що сьогодні є численні настанови з клінічної практики щодо діагностики та лікування зазначеної патології, низка методологічних і концептуальних проблем суттєво обмежують їх застосування в щоденній клінічній практиці та зменшують значущість отриманих даних, на підставі яких створено відповідні рекомендації. Тому нині постає нагальна потреба в розробленні нових фармакологічних втручань, які допоможуть належним чином розв'язати поточні проблеми, пов'язані з лікуванням НБ, а також підвищити ефективність терапії та якість життя пацієнтів, які страждають від цього захворювання.

Підготувала Юлія Крамар