

О.А. Федорова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Нейропатическая боль. Клиническая эффективность габапентина в качестве препарата 1-й линии

В статье представлены эпидемиологические и патофизиологические аспекты нейропатической боли, рассмотрены современные подходы в диагностике и фармакотерапии данной патологии в контексте современных клинических рекомендаций и результатов рандомизированных клинических исследований. Проанализированы преимущества клинического применения противосудорожного препарата габапентина (Тебантин®) в терапии различных видов нейропатической боли.

Ключевые слова: нейропатическая боль, соматосенсорная система, фармакотерапия, антиконвульсанты, габапентин, Тебантин®.

Масштабы проблемы и сложности дефиниции

В настоящее время проблема нейропатической боли приобретает все большую актуальность для клиницистов различного профиля вследствие повышения распространенности патологии и трудностей в достижении терапевтического эффекта.

Нейропатическая боль является причиной страданий и разной степени утраты трудоспособности значительной части населения, а также существенной медико-социальной проблемой.

Целый ряд самых различных заболеваний может стать причиной повреждения центральных или периферических отделов нервной системы с последующим развитием синдрома хронической нейропатической боли. Для пациентов с нейропатической болью как для отдельной когорты характерна выраженная коморбидная нагрузка, что с учетом специфичности болевого синдрома данной патологии обуславливает значительное медико-социальное и экономическое бремя для общества. Суммарная «стоимость» нейропатической боли для общества складывается из прямых медицинских затрат, издержек, связанных с потерей трудоспособности больных и лиц, ухаживающих за ними, а также расходов, обусловленных повышенной потребностью больных в получении различного рода социальной помощи (O'Connor A.V., 2009).

По данным официальной статистики, каждый 5-й взрослый европеец страдает от выраженной хронической боли, и лишь 2% из них получают квалифицированную медицинскую помощь. Распространенность нейропатического болевого синдрома в Европе значительно превосходит распространенность хронической боли без нейропатических характеристик (Breivik N. et al., 2006).

Нейропатическая боль поражает приблизительно 7–8% населения Европы (Attal N. et al., 2010). Вместе с тем в Рекомендациях по оценке нейропатической боли 2011 г. Группы специального интере-

са по нейропатической боли (Special Interest Group on Neuropathic Pain — NeuPSIG) отмечают недостаточную чувствительность и специфичность многих скрининговых инструментов и их неспособность выявить истинную распространенность данной патологии в общей популяции (Naanpää M. et al., 2011).

Согласно данным обсервационного исследования эпидемиологии и лечения нейропатической боли в общей популяции Великобритании, проведенного с использованием электронной базы данных первичного уровня медицинской помощи за период 2006–2010 гг., распространенность постгерпетической невралгии составляет в среднем 3,4 на 10 тыс. населения, болезненной диабетической нейропатии — 3,1 на 10 тыс. населения, фантомной боли в конечностях — 0,1 на 10 тыс. населения. Частота выявления указанных состояний повышается с возрастом. Фантомная боль в конечностях превалирует у мужчин, в то время как постгерпетическую невралгию чаще выявляют у женщин (Hall G.C. et al., 2013).

Наиболее высокие показатели зарегистрированы в отношении распространенности нейропатической боли в спине — в среднем 53 на 10 тыс. населения. В исследовании подчеркивают, что в структуре обращений населения за первичной медицинской помощью по поводу хронической боли в спине 16% случаев обусловлены нейропатическим болевым синдромом. Отмечена также клиническая актуальность послеоперационной нейропатической боли, хотя данные существенно варьируют в различных исследованиях. Так, 11–57% женщин с перенесенной мастэктомией испытывают хроническую боль в области грудной клетки или послеоперационного рубца, 13–24% — фантомную боль в молочной железе, 12–51% — хроническую боль в верхней конечности и плечевом суставе (Hall G.C. et al., 2013).

Эпидемиологические данные указанного обсервационного исследования свидетельствуют о стабильно невысоком

уровне распространенности фантомной нейропатической боли в конечностях (в среднем 0,11 на 10 тыс. населения), умеренном повышении распространенности постгерпетической невралгии (с 3,2 до 3,8 на 10 тыс. населения) и заметном росте распространенности болезненной диабетической нейропатии (с 2,7 до 3,8 на 10 тыс. населения) (Hall G.C. et al., 2013).

В обновленной формулировке, предложенной в 2008 г. ведущими мировыми экспертами в области неврологии и исследования боли, нейропатическую боль определяют как «боль, непосредственно возникающую вследствие повреждения или заболевания соматосенсорной системы» (Treede R.D. et al., 2008). С клинической точки зрения это означает, что нейропатическая боль может быть следствием повреждения как периферической, так и центральной нервной системы. В определении Международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain — IASP) нейропатическая боль — это «боль, инициированная или вызванная первичным повреждением или дисфункцией нервной системы».

В новой дефиниции термин «дисфункция» заменен на «заболевание» с целью разграничения нейропатической боли и боли, которая может быть вызвана нейропластическими изменениями в ответ на сильную ноцицептивную стимуляцию. Словосочетание «нервная система» заменено «соматосенсорной системой» для разграничения нейропатической боли и боли, возникающей вследствие повреждений в других отделах нервной системы (например боли, ассоциированной с мышечным спазмом вследствие повреждения центральных двигательных нейронов) (Naanpää M. et al., 2011). Пересмотр определения нейропатической боли обусловлен необходимостью клинического разграничения нейропатической дисфункции и физиологической нейропластичности. Таким образом, новое определение более точно отражает нозологический аспект данной

неврологической патологии (Treede R.D. et al., 2008).

Патофизиология нейропатической боли. Дифференциальная диагностика

Большая часть пациентов с нейропатической болью (около 80%) впервые обращаются к врачу в среднем через 1 год и более после манифестации болевого синдрома. Терапия основного заболевания не всегда приводит к купированию болевого синдрома, часто у больных отмечают диссоциацию между интенсивностью болевых ощущений и степенью поражения соматосенсорной системы (Давыдов О.С., Данилов А.Б., 2008).

К основным факторам, приводящим к возникновению нейропатической боли, относят сахарный диабет, герпетическую инфекцию, перенесенный инсульт, рассеянный склероз, злокачественные новообразования, ВИЧ-инфекцию, а также посттравматические и послеоперационные поражения периферической нервной системы (Bouhassira D. et al., 2008). Вследствие поражения сенсорных нервных волокон в органах и тканях возникает эктопическая болевая импульсация, в центральной нервной системе формируется очаг патологического возбуждения. Возникающие при этом стойкие и часто мучительные болевые ощущения резистентны к медикаментозному лечению обычными анальгетиками, в том числе нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (Снегирёв Ф.Г., 2010). Это обусловлено тем, что при нейропатической боли главными патогенетическими механизмами являются не процессы активации периферических ноцицепторов, а нейрональные и рецепторные нарушения, периферическая и центральная сенситизация (Давыдов О.С., Данилов А.Б., 2008).

Возможные механизмы боли включают спонтанную эктопическую активность поврежденных аксонов, сенситизацию болевых рецепторов, патологические взаимодействия периферических сенсорных волокон, гиперчувствительность к катехоламинам.

Гетерогенный характер нейропатической боли подтверждается данными анамнеза и клинического обследования больных. Независимо от этиологических факторов и уровня повреждения нервной системы, клинические проявления нейропатической боли во многом схожи. Болевой синдром, как правило, представлен самой разнообразной болевой симптоматикой, в том числе спонтанной болью (продолжительной или приступообразной) и различными типами индуцированной боли (аллодинией, гипералгезией, дизестезией, гиперпатией) (Dworkin R.H. et al., 2007).

Пароксизмальный характер боли отмечают, как правило, при частичном повреждении периферических нервов, сплетений или дорсальных спинномозговых корешков. Постоянная боль в виде онемения, жжения, ломоты возникает в случае обширного или полного повреждения нервных проводников. Частым симптомом являются парестезии в виде спонтанно возникающих

ощущений покалывания, онемения или ползания мурашек в зоне повреждения. Под дизестезией понимают извращенное восприятие раздражений, когда тактильные или тепловые стимулы ощущаются как болевые или холодные. Повышенную интенсивность восприятия обычных стимулов, сопровождающуюся неприятными болезненными ощущениями, длительно сохраняющимися после прекращения раздражения, относят к гиперпатии. Аллодинию определяют как вариант индуцированной боли в ответ на легкое механическое раздражение участков кожи кисточкой, а также на воздействие холодом или давлением — холодовая и механическая (статическая и динамическая) аллодиния (Dworkin R.H. et al., 2007).

При физикальном осмотре в зоне болевых ощущений можно выявить атрофические изменения кожи, подкожной клетчатки, волос, ногтей, изменение мышечного тонуса, а также локальные вегетативные нарушения в виде припухлости тканей, изменения дермографизма, цвета и температуры кожи.

Комплекс специфических чувствительных расстройств, характерных для нейропатической боли, можно разделить на две группы — позитивные симптомы (спонтанная боль, аллодиния, гипералгезия, дизестезии,

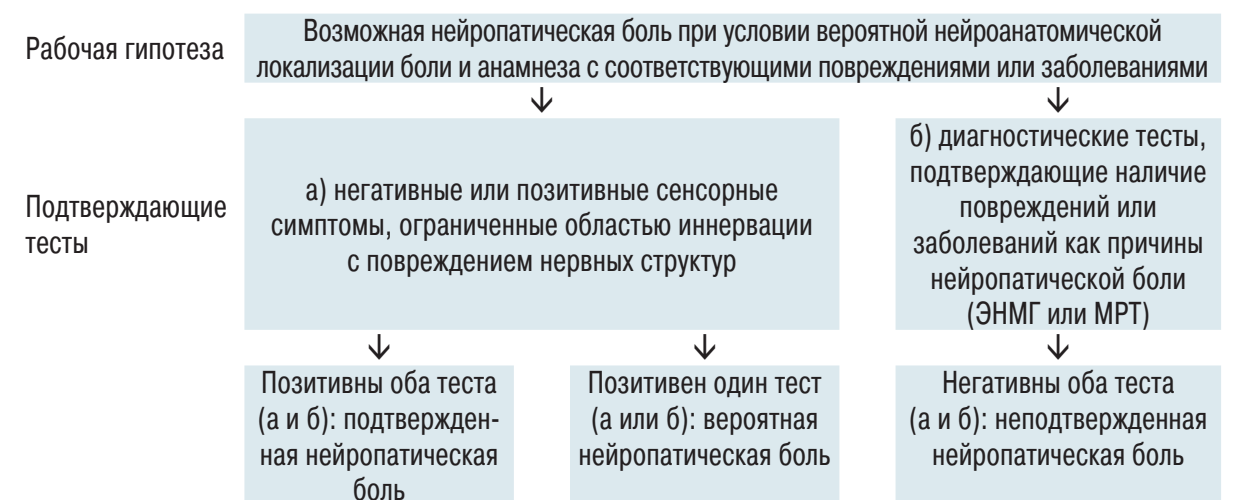
парестезии) и негативные (гипестезия, гипалгезия) (Давыдов О.С., Данилов А.Б., 2008).

Клиническое обследование больного, в том числе тщательное исследование сенсорных функций (тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности), — основа правильной диагностики нейропатической боли. Для более точной оценки сенсорного профиля в отдельных клинических случаях (в том числе при диагностике нейропатий малых нервных пучков), а также в научных целях рекомендовано проведение количественных сенсорных тестов (Treede R.D. et al., 2008).

Алгоритм диагностического процесса для клинических и научно-исследовательских целей представлен на рис. 1 (Treede R.D. et al., 2008).

Полиморфная клиническая картина нейропатической боли создает существенные трудности в дифференциальной диагностике данной патологии. В связи с этим особенно актуальным является понимание различий в патогенезе двух совершенно разных болевых феноменов — физиологической (ноцицептивной), являющейся защитной реакцией организма на повреждение, и нейропатической боли. Правильная дифференциальная диагностика указанных состояний необходима для формирования

Рис. 1



Алгоритм диагностики нейропатической боли (модифицировано по: Treede R.D. et al., 2008)
ЭНМГ – электронейромиографическое исследование; здесь и далее: МРТ – магнитно-резонансная томография.

Таблица **Онтология болевых феноменов. Основные характеристики физиологической (ноцицептивной) и нейропатической боли (модифицировано по: Smith B. et al., 2011)**

	Физиологическая боль	Нейропатическая боль
Субъективные признаки	Боль (острая или хроническая, четко локализованная, имеет определенные словесные характеристики)	Боль (хроническая, не поддающаяся четкой локализации и описанию)
Объективные признаки	Наличие или проявление тканевого повреждения. Ноцицептивная восходящая импульсация. Активация формирующих эмоции мозговых центров с повышением ЧСС, АД, электрочувствительности кожи	Неврологические тесты, подтверждающие повреждение нервных волокон
Физиологический субстрат	Периферическое тканевое повреждение. Интakтная ноцицептивная система	Повреждения ноцицептивной системы на различных уровнях
Примеры	Боль при ожоге, повреждении сухожильно-связочного аппарата, костных переломах. Зубная боль	Тригеминальная невралгия. Постгерпетическая невралгия. Диабетическая нейропатия. Боль центрального происхождения
Эффективность анальгетиков и НПВП	Эффективны	Неэффективны

ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление.

адекватных терапевтических подходов. Основные характеристики физиологической и нейропатической боли представлены в [таблице](#).

Наиболее частые клинические формы нейропатической боли представлены на [рис. 2](#).

Лечение больных с нейропатической болью

Лечение пациентов с нейропатической болью представляется гораздо более сложной задачей, чем с другими клиническими вариантами хронической боли. Качество жизни, ассоциирующееся со здоровьем (health-related quality of life — HR-QOL), у больных с нейропатической болью значительно снижено, что выражается в ограничении их трудоспособности и мобильности вследствие болевого синдрома. В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях по оценке анальгезирующего эффекта различных классов препаратов отмечают, что критерии улучшения HR-QOL у пациентов с нейропатической болью в подавляющем большинстве случаев связаны с уменьшением выраженности болевого синдрома на фоне фармакотерапии.

С целью повышения эффективности анальгезирующей терапии у данной когорты пациентов и унификации терапевтических подходов в 2006 г. опубликованы первые рекомендации Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies — EFNS) по фармакотерапии нейропатической боли (далее — Рекомендации EFNS), в которых констатировано неудовлетворительное качество лечения данной патологии, несмотря на существенное увеличение числа проводимых клинических исследований (Attal N. et al., 2006). Однако уже в 2010 г. эксперты EFNS подготовили обновленные рекомендации на основании данных рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в период 2005–2009 гг.

Выбор оптимальной фармакотерапии

Фармакотерапия нейропатической боли является основным методом лечения.

Вместе с тем в Рекомендациях EFNS 2010 г. указано, что, несмотря на попытки разработать более рациональные терапевтические подходы, лечение пациентов с данной патологией остается достаточно сложной задачей вследствие непредсказуемости терапевтического эффекта при применении большинства лекарственных препаратов (Dworkin R.H. et al., 2007; Attal N. et al., 2010).

Эксперты федерации провели анализ всех клинических исследований по фармакотерапии нейропатической боли, зарегистрированных в Кокрановской библиотеке в период с января 2005 г. по сентябрь 2009 г.

По результатам экспертной оценки 64 рандомизированных контролируемых клинических исследований и 3 post hoc анализов подготовлены клинические рекомендации по оптимальной фармакотерапии большинства состояний, ассоциированных с нейропатическим болевым синдромом (Attal N. et al., 2010). Эффективность фармакотерапевтических групп препаратов рассмотрена в отношении терапии центральной нейропатической боли и наиболее часто встречающихся форм периферической нейропатической боли — болезненной полинейропатии (в том числе диабетической), ВИЧ-ассоциированной нейропатии, постгерпетической и тригеминальной невралгии, а также радикулопатий и нейропатии, ассоциированной с онкологическими заболеваниями.

На основании пересмотра материалов исследований выделены основные классы препаратов, достоверно эффективные при лечении различных видов нейропатической боли, — антидепрессанты, антиконвульсанты и опиоидные анальгетики.

Финальные выводы Рекомендаций EFNS подтверждают высокую эффективность применения трициклических антидепрессантов (ТЦА) (в суточной дозе 25–150 мг), противоэпилептических препаратов габапентина (в суточной дозе 1200–3600 мг) и прегабалина (в суточной дозе 150–600 мг) в качестве препаратов 1-й линии (уровень доказательности А) в терапии различных видов нейропатической боли.

В Рекомендациях EFNS отмечено, что при сопоставимой клинической эффектив-

ности применения габапентина и ТЦА применение последних сопряжено с большим количеством побочных эффектов, особенно при повышении дозы у пациентов пожилого возраста, в частности гастроинтестинальных расстройств, повышения артериального давления, клинически значимых изменений на электрокардиограмме (Attal N. et al., 2010).

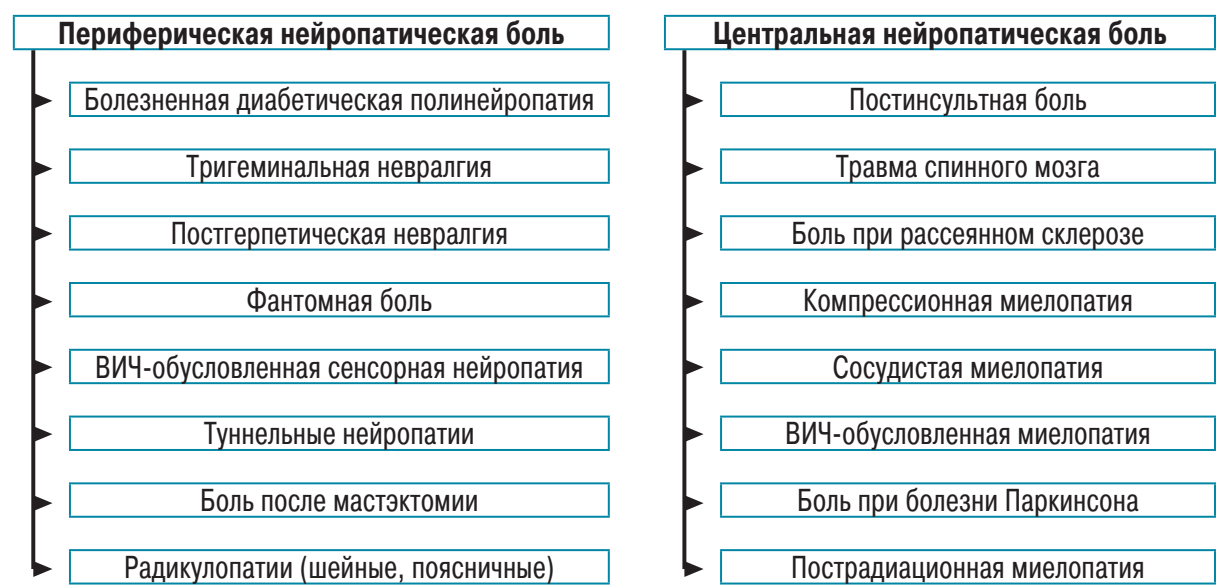
Отмечена сопоставимая эффективность и переносимость двух антиконвульсантов — габапентина и прегабалина. Для этих же препаратов регистрируют достоверный благоприятный эффект в отношении улучшения качества жизни больных и нормализации их сна, при этом применение габапентина ассоциировалось с положительным воздействием на психоэмоциональный статус больных. Указанный терапевтический аспект является особенно важным вследствие формирования у больных с нейропатической болью различного рода стойких психоэмоциональных нарушений и в целом низкого качества жизни (Attal N. et al., 2010).

Рекомендовано комбинированное применение габапентина с опиоидами или ТЦА (уровень доказательности А) у пациентов с недостаточным терапевтическим эффектом применения указанных препаратов в качестве монотерапии (Attal N. et al., 2010).

Терапевтический выбор в пользу применения какого-либо класса препаратов из рекомендованных в качестве 1-й линии должен базироваться на оценке соотношения эффективность/безопасность и клинического состояния пациента (коморбидные состояния, противопоказания, сопутствующая терапия) (Attal N. et al., 2010). Вместе с тем в Рекомендациях EFNS отмечено, что классификация больных по сенсорному профилю в большей степени, чем классификация по этиологическому признаку, способствует минимизации патофизиологической гетерогенности внутри исследуемой группы и повышению эффективности проводимого лечения (Baron R. et al., 2009).

Данные обсервационного исследования эпидемиологии и лечения нейропатической боли в общей популяции Великобритании в отношении фактически применяемых терапевтических схем на первичном уровне медицинской помощи свидетельствуют о высокой частоте применения габапентина в качестве препарата 1-й линии у пациентов с диабетической нейропатией, фантомной болью в конечностях и постгерпетической невралгией. Отмечено также повышение частоты применения данного препарата в рамках исследуемого периода (2006–2010 гг.), что отражает формирование стойких изменений в терапевтических подходах с отказом от преимущественного применения опиоидных и неопиоидных анальгетиков в конце 1990-х и выбором в пользу ТЦА и противоэпилептических препаратов. В структуре применяемых антиконвульсантов также отмечены существенные динамические изменения — от преимущественного назначения карбамазепина к назначению габапентина и прегабалина.

Рис. 2



Центральные и периферические нейропатические болевые синдромы (модифицировано по: Давыдов О.С., Данилов А.Б., 2008)

Примечательно, что полученные данные о фактическом применении препаратов у пациентов с нейропатической болью согласуются с действующими Европейскими рекомендациями — упомянутыми выше Рекомендациями EFNS 2010 г., в рамках которых в качестве препаратов 1-й линии рекомендовано применение габапентина, прегабалина, лидокаиновых пластырей и ТЦА при лечении постгерпетической невралгии и дулоксетина, габапентина, ТЦА и венлафаксина при лечении болезненной диабетической нейропатии, а также рекомендациями Национального института повышения квалификации врачей Великобритании (National Institute for Clinical Excellence — NICE) (Hall G.C. et al., 2013).

По мнению авторов исследования, произошедшие изменения в терапевтических подходах в лечении пациентов с нейропатической болью обусловлены сочетанным эффектом нескольких факторов — существенным накоплением данных клинических исследований, образовательными мероприятиями среди практикующих врачей и появлением на фармацевтическом рынке соответствующих сертифицированных лекарственных препаратов (Hall G.C. et al., 2013).

Преимущества клинического применения габапентина

В контексте сложившихся тенденций в фармакотерапии нейропатической боли и лидирующих позиций, которые занимают в настоящее время в лечении данной патологии противоэпилептические препараты, в частности габапентин, целесообразно рассмотреть преимущества клинического применения данного препарата более детально.

Антиконвульсанты в лечении хронического болевого синдрома начали применять достаточно давно — с 1960-х годов. Известно, что первоначально противоэпилептический препарат карбамазепин был внедрен в 1968 г. в клиническую практику для лечения при невралгии тройничного нерва (Юрьев К.Л., 2004). Накопленный клинический опыт свидетельствует о высокой эффективности применения данного класса препаратов в терапии нейропатической боли, особенно при таких вариантах, как стреляющая или жгучая боль. Антиконвульсанты нового поколения (габапентин), лишённые множества тяжёлых побочных эффектов, присущих их предшественникам, открыли новую эру в фармакотерапии нейропатических болевых синдромов.

Габапентин (1-(аминометил)-циклогексануксусная кислота) является структурным аналогом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и изначально был зарегистрирован в 1994 г. как противоэпилептическое средство. Первое упоминание о способности габапентина снижать интенсивность болевого синдрома относится к 1996 г., когда в журнале «Neurology» A.Z. Segal и G. Rordorf описали клинический случай с уменьшением выраженности жгучей постгерпетической боли у 77-летней пациентки

на фоне приема габапентина в дозе 900 мг/сут. В дальнейшем результаты многих рандомизированных клинических исследований подтверждали клиническую эффективность применения габапентина в лечении пациентов с различными формами нейропатической боли, что послужило основанием для включения данного препарата в действующие Европейские рекомендации по фармакотерапии нейропатической боли в качестве препарата 1-й линии.

Нейропатическая боль является следствием нарушенного взаимодействия ноцицептивных и антиноцицептивных систем, обусловленного их поражением на различных уровнях нервной системы. В патогенезе боли наиболее изучена роль периферических нервов, корешков, заднего рога спинного мозга, нейротрансмиттеров боли, глутаматных рецепторов, натриевых и кальциевых каналов.

Вольтажчувствительные кальциевые N-каналы, участвующие в формировании нейропатической боли, расположены в поверхностной пластинке заднего рога спинного мозга. Хотя точный механизм действия габапентина неизвестен, субъединица $\alpha 2\delta$ (альфа-2-дельта) вольтажчувствительных кальциевых N-каналов идентифицирована как участок связывания габапентина, что может обеспечивать его антиаллодинический эффект (Dworkin R.H. et al., 2007).

Габапентин структурно связан с нейротрансмиттером ГАМК, но механизм его действия отличается от ряда других активных веществ, которые взаимодействуют с синапсами ГАМК, включая вальпроевую кислоту, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансаминазы, ингибиторы захвата ГАМК, агонисты ГАМК и пропрепараты ГАМК. Имеются данные о том, что габапентин пресинаптически ингибирует глутаматергическую синаптическую передачу, преимущественно в поверхностной пластине заднего рога спинного мозга, в то время как постсинаптический препарат усиливает трансмиссию, опосредованную NMDA (N-methyl-D-aspartate)-рецепторами, в некоторых нейронах глубокой пластины заднего рога спинного мозга (Coderre T.J. et al., 2005).

При большинстве клинических форм нейропатической боли каналы NMDA-рецепторов полностью открыты, что способствует кальциевому инфлюксу, повышенной нейрональной возбудимости и повышенной генной экспрессии, вследствие чего развивается нейрональная сенситизация, аллодиния и гипералгезия (Banerjee M. et al., 2013). Антиноцицептивные эффекты габапентина могут включать торможение высвобождения возбуждающих аминокислот из пресинаптических окончаний (Coderre T.J. et al., 2005).

С целью объективной оценки эффективности применения в клинической практике габапентина и его побочных эффектов в терапии нейропатической боли группа специалистов Кокрановского сотрудничества в 2011 г. опубликовала 2 систематических обзора рандомизированных конт-

ролируемых исследований, посвященных этой теме.

В 1-м обзоре рассмотрены данные клинических исследований по применению габапентина в терапии острой и хронической боли, идентифицированных по базам данных MEDLINE (с 1966 г. по ноябрь 2004 г.), EMBASE (с 1994 г. по ноябрь 2004 г.), SIGLE (с 1980 г. по январь 2004 г.) и Кокрановской центральной базе данных контролируемых исследований (CENTRAL). Дополнительные исследования оценивали по данным публикаций и при контакте с авторами. Критериями отбора определены исследования по оценке анальгезирующего эффекта габапентина в качестве первичной или вторичной точки.

Данные обработаны двумя независимыми авторами. Оценивали количество лиц, которых необходимо пролечить для достижения 1 дополнительного случая снижения интенсивности боли (number needed to treat — NNT) по данным эффективности терапии, развития побочных эффектов и прекращения участия в исследовании в связи с приемом препарата. В обзор включены 15 исследований по габапентину (1468 участников), 1 исследование касалось терапии острой боли, остальные — лечения следующих состояний: постгерпетической невралгии (2 исследования), диабетической нейропатии (7 исследований), онкоассоциированной нейропатии (1 исследование), фантомной боли в конечностях (1 исследование), синдрома Гийена — Барре (1 исследование), радикулопатии (1 исследование) и гетерогенной группы нейропатических синдромов (1 исследование).

Результаты обзора свидетельствуют об эффективности применения габапентина при хронической нейропатической боли — улучшение состояния и уменьшение выраженности болевого синдрома отмечено у 42% больных по сравнению с 19% в группе плацебо. Показатель NNT для клинического улучшения во всех исследованиях составил 4,3 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,5–5,7). Показатель NNH (number needed to harm — число пациентов, которых необходимо пролечить в экспериментальной группе для получения 1 нежелательного события) для побочных эффектов был незначительным. 14% пациентов прекратили участие в исследовании в отличие от 10% — в группе плацебо. Показатель NNH для минимальных нежелательных событий составил 3,7 (95% ДИ 2,4–5,4). Показатель NNT для эффективного купирования болевого синдрома в подгруппе диабетической нейропатии составил 2,9 (95% ДИ 2,2–4,3), для постгерпетической невралгии — 3,9 (95% ДИ 3,0–5,7) (Wiffen P.J. et al., 2011).

Во 2-м обзоре обновлены ранние версии Кокрановских обзоров клинических исследований по эффективности применения габапентина в терапии хронической нейропатической боли. Рандомизированные контролируемые исследования идентифицированы по базам данных MEDLINE, EMBASE и CENTRAL. Проведен также

анализ опубликованных и неопубликованных материалов клинических исследований с использованием интернет-ресурсов. Последнее из включенных в обзор исследований датировано январем 2011 г. В обзор включены рандомизированные двойные слепые исследования по изучению эффективности применения габапентина в лечении нейропатической боли с данными оценки интенсивности боли и/или уменьшения выраженности болевого синдрома в соответствии с утвержденными оценочными шкалами. Возраст участников — >18 лет.

Данные обработаны двумя независимыми авторами. При обработке результатов исследований оценивали показатели NNT для оценки клинического улучшения, NNH — для оценки побочных эффектов и случаи прекращения участия в исследовании в связи с приемом препарата. В обзор включили 29 исследований (3571 участник) по изучению применения габапентина в дозе 1200 мг/сут в терапии 12 состояний, ассоциированных с хронической нейропатической болью.

В 14 исследованиях (2831 участник) получены достоверные данные об умеренной эффективности габапентина в сравнении с плацебо — 43% против 26% соответственно, NNT — 5,8 (4,8–7,2). В 13 исследованиях подтверждена выраженная клиническая эффективность габапентина в сравнении с плацебо — 31% против 17% соответственно, NNT — 6,8 (5,6–8,7). Побочные эффекты отмечали чаще в группе габапентина, среди которых наиболее значительными были головокружение (21% в структуре побочных эффектов), сонливость (16%), периферические отеки (8%) и нарушение походки (9%). Количество серьезных побочных эффектов не превышало таковое в группе плацебо.

Авторы обзора констатируют, что применение габапентина продемонстрировало выраженную клиническую эффективность в терапии гетерогенной группы состояний, ассоциированных с нейропатической болью. Побочные эффекты отличались умеренной клинической выраженностью и не приводили к отмене препарата. (Moore R.A. et al., 2011).

Результаты систематического обзора Кокрановского сотрудничества 2012 г., основанные на анализе данных ресурсов MEDLINE, EMBASE и CENTRAL, свидетельствуют о том, что комбинированное применение габапентина и опиоидов существенно эффективнее монотерапии габапентином (снижение интенсивности боли на $\geq 30\%$ у 48 и 37% пациентов соответственно). При этом относительный риск составил 1,3 (95% ДИ 1,04–1,61), показатель NNT — 9,5 (95% ДИ 5,0–86) (Charapero L.E. et al., 2012).

В этом же обзоре представлены данные единственного кроссоверного исследования эффективности применения габапентина и ТЦА нортриптилина, демонстрирующие выраженное снижение интенсивности болевого синдрома у пациентов с диабетической полинейропатией

и постгерпетической невралгией на фоне применения комбинированной терапии (Gilron I. et al., 2009). Поскольку механизм анальгезирующего эффекта габапентина до настоящего времени остается до конца не выясненным, клинические и экспериментальные исследования препарата продолжают.

Исследования по применению габапентина, опубликованные в 2013 г.

Опубликованные в 2013 г. работы подтверждают перспективность клинического применения габапентина в терапии самых различных видов нейропатической боли и предоставляют дополнительные данные о фармакологических механизмах купирования болевого синдрома.

Так, в работе корейских ученых представлены данные экспериментального исследования противовоспалительного эффекта габапентина в купировании нейропатической боли. Продемонстрированы антиаллодинические эффекты интратекального применения габапентина у лабораторных животных на фоне габапентин-индуцированного подавления экспрессии провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли- α , интерлейкина (ИЛ)-1 β и -6, повышенные уровни которых определяют при нейропатическом болевом синдроме.

Установлена также габапентин-индуцированная повышенная экспрессия ИЛ-10 — противовоспалительного цитокина. Антиаллодинический эффект ИЛ-10 подтвержден путем его интратекального введения. Таким образом, механизмы анальгезирующего эффекта габапентина раскрываются на уровне возможной модуляции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, связанных с формированием нейропатической боли (Lee B.S. et al., 2013).

В кроссоверном открытом клиническом исследовании турецких ученых проведено прямое сравнение эффективности габапентина и прегабалина в лечении пациентов с нейропатической болью, находящихся на программном гемодиализе, а также воздействие этих препаратов на качество жизни, ассоциирующееся со здоровьем (HR-QOL). Несмотря на высокую распространенность нейропатической боли у диализных пациентов, исследований по оценке эффективности применения современных антиконвульсантов в данной когорте больных не проводили.

Габапентин и прегабалин в исследовании применяли после каждого сеанса гемодиализа в дозе 300 и 75 мг соответственно, после 6 нед терапии и 2-недельного периода вымывания проводили кроссовер и продолжали лечение еще 6 нед. По окончании терапии выполняли электромиографическое исследование. Интенсивность боли оценивали по сокращенной форме опросника МакГилла. Показатель HR-QOL оценивали в соответ-

ствии с достигнутыми результатами на исходном уровне и по завершении исследования. Полученные результаты продемонстрировали высокую эффективность габапентина и прегабалина в лечении нейропатической боли у диализных больных, а также значительное улучшение качества жизни пациентов на фоне терапии обоими препаратами. Существенных различий в эффективности применения препаратов не выявлено (Atalay H. et al., 2013).

В работе американских ученых представлены данные о попытках картирования фармакодинамики габапентина на моделях с индуцированной нейропатической болью. Исследование основано на предположении о развитии патологических адаптивных изменений в нейрональной сети мозга в ответ на хроническую нейропатическую боль, а также на допущении, что анальгезирующий эффект фармацевтических препаратов может реализоваться путем прямого или непрямого (периферического или спинального) воздействия на данную сеть. Оценка эффективности габапентина в сравнении с плацебо проводили с использованием метода функциональной МРТ и инновационной методики анализа функционального взаимодействия нейронной сети.

Данные функциональной МРТ продемонстрировали выраженный габапентин-индуцированный ответ в гиппокампе, других лимбических структурах и структурах сенсомоторной системы у животных с индуцированной нейропатической болью, в отличие от здоровых животных, у которых выявлена значительно более слабая и менее распространенная импульсация в ответ на применение препарата.

Кроме того, у животных с индуцированной нейропатической болью в гиппокампе выявлена нейронная сеть мозга с повышенной активностью функционального взаимодействия, а также достоверное снижение уровня функционального взаимодействия данной нейрональной сети под воздействием габапентина.

Таким образом, полученные результаты углубляют современное понимание фармакодинамических эффектов габапентина, а также позволяют оценить механизм действия препарата на уровне мозговых структур, в частности ассоциативной сети гиппокампа (Hooker B.A. et al., 2013).

Габапентин, в целом, безопасен в применении, не имеет клинически значимых лекарственных взаимодействий, а также широко доступен в генерических формах. Основными лимитирующими дозу побочными эффектами являются сонливость и головокружение, развитие которых минимизируют путем постепенной титрации дозы, а также периферические отеки. У некоторых пациентов, особенно пожилого возраста, применение габапентина может усугубить выраженность когнитивных или двигательных нарушений (Dworkin R.H. et al., 2007).

Применение препарата Тебантин® в лечении основных клинических

форм нейропатической боли

В клинической практике в последние годы для купирования хронической нейропатической боли применяют препарат габапентина Тебантин® («Рихтер Гедеон», Венгрия). Препарат успел завоевать доверие врачей и пациентов и востребован на фармацевтическом рынке Украины — по итогам 10-го Ежегодного конкурса профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея-2009» Тебантин® признан препаратом года среди рецептурных лекарственных средств. Тебантин® усиливает синтез ГАМК, обладает модулирующим воздействием на NMDA-рецепторы, блокирует $\alpha 2\delta$ -субъединицу вольтажчувствительных кальциевых каналов, снижает высвобождение моноаминов, уменьшает синтез и транспорт глутамата, способствует снижению порогового возбуждения периферических нервов. Указанные эффекты обеспечивают высокую терапевтическую эффективность препарата в лечении нейропатической боли (Хелимский А.М. и др., 2007).

Тебантин® представлен в капсулах по 300 мг № 50 и № 100, что обеспечивает удобство при проведении различных по длительности курсов терапии.

Согласно действующим Европейским рекомендациям EFNS по фармакотерапии нейропатической боли габапентин является препаратом 1-й линии в лечении различных клинических вариантов данной патологии (Attal N. et al., 2010). Ниже приведены рекомендованные EFNS схемы применения габапентина в лечении наиболее распространенных видов нейропатической боли (Attal N. et al., 2010).

- **Полинейропатия (в том числе диабетическая полинейропатия)** — габапентин является препаратом выбора в лечении данного вида нейропатической боли; рекомендованная доза составляет 1200–3600 мг/сут, в большинстве случаев терапевтический эффект достигается при средних дозах 1200–1800 мг/сут.
- **Постгерпетическая невралгия** — габапентин является препаратом выбора в лечении данного вида нейропатической боли; рекомендованная доза составляет 1200–3600 мг/сут, терапевтический эффект может быть достигнут при применении препарата в дозе 1200–2400 мг/сут.
- **Онкоассоциированная нейропатическая боль** — габапентин является препаратом выбора в лечении данного вида нейропатической боли; рекомендованная доза составляет 1200–3600 мг/сут.
- **Нейропатическая боль центрального происхождения (центральная постинсультная боль, боль вследствие травматического повреждения спинного мозга, боль на фоне рассеянного склероза)** — габапентин является препаратом выбора в лечении данного вида нейропатической боли; рекомендованная доза составляет 1200–3600 мг/сут.

Стартовая доза препарата Тебантин® составляет 300–900 мг/сут в зависимости от интенсивности болевого синдрома. Ежедневное повышение суточной дозы может составлять 300–600 мг до достижения терапевтически эффективной дозы (Давыдов О.С., Данилов А.Б., 2008).

Для достижения терапевтически эффективной дозы, которая, как правило, составляет 1800–3600 мг/сут, может потребоваться несколько недель. Суточную дозу разделяют на 3 приема, с предпочтительным повышением вечерней дозы. У пациентов с нарушениями функции почек необходимо уменьшение суточной дозы препарата. Клинические эффекты габапентина проявляются со 2-й недели применения при быстрой титрации, однако максимальной эффективности достигают приблизительно через 2 нед после достижения терапевтической дозы (Dworkin R.H. et al., 2007).

Рекомендовано комбинированное применение препарата Тебантин® с опиоидными анальгетиками, а также ТЦА у пациентов с недостаточным терапевтическим эффектом применения указанных препаратов в качестве монотерапии (Attal N. et al., 2010).

В литературе имеются данные о клиническом опыте успешного применения препарата Тебантин® при тригеминальной невралгии в случаях отсутствия ответа на терапию с применением карбамазепина и amitриптилина, при нейропатической боли в спине, комплексном регионарном болевом синдроме, туннельных синдромах и в профилактике мигренозных приступов (Хелимский А.М. и др., 2007; Тарарощенко Н.В., 2008; Федотова И.Ф., Радченко В.А., 2011).

Результаты клинических наблюдений согласуются с данными исследований по применению габапентина в терапии тригеминальной невралгии, туннельных синдромов, радикулопатий и профилактике мигрени (Valzania F. et al., 1998; Hansson P. et al., 2001; Mathew N. et al., 2001).

Тебантин® отличается хорошей переносимостью, что обусловлено практически полным отсутствием лекарственных взаимодействий и невысокой частотой развития побочных реакций (Давыдов О.С., Данилов А.Б., 2008).

К преимуществам препарата можно отнести также следующие его характеристики:

- практически полное отсутствие противопоказаний;
- быстрое наступление эффекта (через 1 нед);
- благоприятное влияние на качество жизни и минимальная выраженность побочных эффектов.

Несомненными достоинствами препарата Тебантин® являются благоприятный фармакокинетический профиль (не метаболизируется, не связывается с белками плазмы крови, экскретируется почками, легко проникает через гематоэнцефалический барьер), а также отсутствие необходимости мониторинга концентрации препарата в крови (Тарарощенко Н.В., 2008).

В отличие от веществ, изменяющих проницаемость мембран для натрия или хлора и перекрестно взаимодействующих с рецепторами различных нейромедиаторов, Тебантин® не воздействует на натриевые каналы и не связывается с рецепторами бензодиазепинов, опиоидов, катехоламинов или ацетилхолина, не взаимодействует с ГАМК-А-рецепторами, ГАМК-В-рецепторами.

Указанные особенности препарата минимизируют риски его применения у пациентов пожилого возраста, лечение которых, как правило, осуществляется в условиях полифармакотерапии.

Выводы

1. Нейропатическая боль в настоящее время является достаточно распространенной патологией и объединяет целую группу хронических болевых синдромов, возникающих при поражении центральной или периферической нервной системы.

2. Для пациентов с нейропатической болью характерны повышенная коморбидная нагрузка и низкое качество жизни.

3. Особенности патофизиологии нейропатического болевого синдрома обуславливают необходимость применения специфической фармакотерапии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

4. Наиболее предпочтительным препаратом для применения у пациентов с нейропатической болью является современный антиконвульсант габапентин, характеризующийся клинической универсальностью, доказанной терапевтической эффективностью, хорошей переносимостью и отсутствием лекарственных взаимодействий.

5. Препарат Тебантин®, уверенно зарекомендовавший себя на украинском фармацевтическом рынке, является препаратом выбора для практикующих врачей в лечении пациентов со всеми клиническими формами нейропатической боли.

Список использованной литературы

Давыдов О.С., Данилов А.Б. (2008) Принципы и алгоритмы лечения нейропатической боли. РМЖ (Русский медицинский журнал), 16(спец. вып.): 11–16.

Снегирёв Ф.Г. (2010) Боль и возраст: актуальные вопросы терапии. Ежедневник «Аптека», 731(10): <http://www.apteka.ua/article/29288>.

Тарарощенко Н.В. (2008) Лечение невропатических болевых синдромов в практике врача-невролога. Международный неврологический журнал, 6: 114–118.

Федотова И.Ф., Радченко В.А. (2011) Тебантин в лечении пояснично-крестцовых болевых синдромов. Ліки України, 2(148): 143–146.

Хелимский А.М., Бутенко Т.А., Дроздова И.П., Шилко И.Б. (2007) Опыт применения Тебантина® (габапентина) в лечении хронических дискогенных болевых синдромов шейного и поясничного остеохондроза. Дальневосточный медицинский журнал, 3: 48–50.

Юрьев К.Л. (2004) Медикаментозное лечение эпилепсии у взрослых пациентов: обзор доказательных клинических рекомендаций. Укр. мед. часопис, 4(42): 5–27 (www.umj.com.ua/archive/42/449.html).

Atalay H., Solak Y., Biyik Z. et al. (2013) Cross-over, open-label trial of the effects of gabapentin versus pregabalin on painful peripheral neuropathy and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Clin. Drug Investig.*, 33(6): 401–408.

Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. (2010) EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.*, 17(9): 1113–e88.

Attal N., Cruccu G., Haanpaa M. et al. (2006) EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.*, 13: 1153–1169.

Banerjee M., Pal S., Bhattacharya B. et al. (2013) A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy. *Indian J. Pharmacol.*, 45(4): 334–338.

Baron R., Tolle T.R., Gockel U. et al. (2009) A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*, 146: 34–40.

Bouhassira D., Lanteri-Minet M., Attal N. et al. (2008) Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 136: 380–387.

Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. (2006) Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain*, 10(4): 287–333.

Chaparro L.E., Wiffen P.J., Moore R.A., Gilron I. (2012) Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 7: CD008943.

Coderre T.J., Kumar N., Lefebvre C.D., Yu J.S. (2005) Evidence that gabapentin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *J. Neurochem.*, 94(4): 1131–1139.

Dworkin R.H., O'Connor A.B., Backonja M. et al. (2007) Pharmacologic management of neuropathic pain: evidencebased recommendations. *Pain*, 132(3): 237–251.

Gilron I., Baley J.M., Tu D. et al. (2009) Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*, 374: 1252–1261.

Haanpää M., Attal N., Backonja M. et al. (2011) NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *PAIN*, 152(1): 14–27.

Hall G.C., Morant S.V., Carrol D. et al. (2013) An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. *BMC Family Practice*, 14: 28.

Hansson P., Fields H., Hill R., Marchettini P. (Eds.) (2001) *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment*, Progress in Pain Research and Management. IASP Press, Seattle, 21: 151–167.

Hooker B.A., Tobon G., Baker S.J. et al. (2013) Gabapentin-induced pharmacodynamic effects in the spinal nerve ligation model of neuropathic pain. *Eur. J. Pain*, July 16 [Epub ahead of print].

Lee B.S., Jun I.G., Kim S.H., Park J.Y. (2013) Intrathecal gabapentin increases interleukin-10 expression and inhibits pro-inflammatory cytokine in a rat model of neuropathic pain. *J. Korean Med. Sci.*, 28(2): 308–314.

Mathew N., Rapoport A., Saper J. et al. (2001) Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache*, 41(2): 119–128.

Moore R.A., Wiffen P.J., Derry S., McQuay H.J. (2011) Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3: CD007938.

O'Connor A.B. (2009) Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics*, 27(2): 95–112.

Segal A.Z., Rordorf G. (1996) Gabapentin as a novel treatment for postherpetic neuralgia. *Neurology*, 46(4): 1175–1176.

Smith B., Ceusters W., Goldberg L.J., Ohrbach R. (2001) Towards an Ontology of Pain. In Proceedings of the Conference on Ontology and Analytical Metaphysics. Keio University Press Inc., 13 p.

Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al. (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18): 1630–1635.

Valzania F., Strafella A., Nasseti S. et al. (1998) Gabapentin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurology*, 50 (Suppl. 4): A379.

Wiffen P.J., McQuay H.J., Edwards J., Moore R.A. (2011) WITHDRAWN: Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3: CD005452.

Нейропатичний біль. Клінічна ефективність

габapентину як препарату 1-ї лінії

О.А. Федорова

Резюме. У статті представлено епідеміологічні та патофізіологічні аспекти нейропатичного болю, розглянуто сучасні підходи до діагностики даної патології у контексті сучасних клінічних рекомендацій та результатів рандомізованих контрольованих досліджень. Проаналізовано переваги клінічного застосування протіепілептичного препарату габапентину (Тebантин®) в лікуванні різних видів нейропатичного болю.

Ключові слова: нейропатичний біль, соматосенсорна система, фармакотерапія, антиконвульсанти, габапентин, Тебантин®.

Neuropathic pain. Clinical efficacy of gabapentin as a 1-st line drug

O.A. Fedorova

Summary. In the article there have been presented epidemiologic and pathophysiological aspects of neuropathic pain, with contemporary diagnostic and pharmacotherapy approaches in the frame of the current guidelines and randomized trials data. Advantages of antiepileptic drug gabapentin (Tebantin®) in clinical management of various neuropathic pain types have been considered as well.

Key words: neuropathic pain, somatosensory system, pharmacotherapy, antiepileptic drugs, gabapentin, Tebantin®.

Реферативна інформація

Злоупотребление алкоголем повышает риск развития мозгового инсульта с летальным исходом

В финском популяционном исследовании в ходе 11-летнего наблюдения установлено, что злоупотребление алкоголем ассоциируется с большей выраженностью прогрессирующего течения атеросклероза у мужчин среднего возраста. Прогрессирующее течение атеросклероза было более выражено у мужчин, употребляющих ≥ 6 стандартных дринок* за один раз. Кроме того, выявлен повышенный риск развития мозгового инсульта у мужчин, которые, по меньшей мере, 1 раз в год испытывают синдром похмелья. Состояния похмелья повышают риск развития мозгового инсульта независимо от общего количества выпитого алкоголя. Сопутствующие артериальная гипертензия и избыточная масса тела дополнительно повышают риск развития цереброваскулярных событий. Потребление алкоголя в больших количествах более 2 раз в неделю повышает смертность от мозговых инсультов у мужчин.

Перспективное исследование являлось частью исследования FinDrink Study с участием более 2600 мужчин, проживающих в Восточной Финляндии и одновременно участвующих в исследовании Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD) по изучению факторов риска развития ишемической болезни сердца. Период наблюдения составил 11–20 лет. Потребление алкоголя оценивали с использованием шкалы Nordic alcohol consumption inventory. Случаи мозгового инсульта подтверждали данными регистра мозговых инсультов FINMONICA — финской составляющей реги-

стра Всемирной организации здравоохранения (WHO MONICA — Multinational Monitoring of Trends and determinants in Cardiovascular Diseases), а также госпитальными статистическими данными и статистической отчетностью по смертности.

Избыточное потребление алкоголя ассоциируется с развитием многочисленных болезней и патологических состояний. Умеренное потребление алкоголя ассоциируется с более низким риском развития мозгового инсульта, чем абстиненция, в то время как выраженное злоупотребление алкоголем ассоциируется с повышенным риском развития мозгового инсульта и смертности от мозгового инсульта.

Кроме пристрастия к алкоголю, наиболее значительными факторами риска развития мозгового инсульта являются артериальная гипертензия, коронарные заболевания сердца, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2-го типа, табакокурение, избыточная масса тела, асимптоматичный стеноз сонных артерий и гиперхолестеринемия.

Rantakömi S.H., Laukkanen J.A., Sivenius J. et al. (2013) Hangover and the risk of stroke in middle-aged men. *Acta Neurologica Scandinavica*, 127(3): 186.

University of Eastern Finland (2013) Excessive alcohol consumption increases progression of atherosclerosis, risk of stroke. *ScienceDaily*, October 22 (<http://www.sciencedaily.com/releases/2013/10/131021094642.htm>).

Ольга Федорова

*Стандартный напиток содержит 0,6 жидких унций США (18 мл) спирта. Это примерно соответствует количеству алкоголя в 350 мл пива, 150 мл вина или 44 мл 40° водки.