

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

БОЛИ

В НОМЕРЕ

ГРОМОПОДОБНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ
ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ

ПОЛИМОРФИЗМ КОМТ И ОБЕЗБОЛИВАНИЕ

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ.
ЭФФЕКТИВНА ЛИ ФАРМАКОТЕРАПИЯ?

БЕЗОПАСНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ БОЛИ В СПИНЕ

АНТИДЕПРЕССАНТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛИ

XXIII РОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ
«ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ –
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ»,
25–27 МАЯ 2017, НОВОСИБИРСК

3–4
2016



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Яхно Николай Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель научно-образовательного клинического центра неврологии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, президент Российского общества по изучению боли

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Кукушкин Михаил Львович – д.м.н., профессор, зав. лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии

Табеева Гюзаль Рафкатовна – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, Президент Российского общества по изучению головной боли

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Давыдов Олег Сергеевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ НПЦ психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Крупина Наталия Александровна – д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии нервной системы НИИ общей патологии и патофизиологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Амелин Александр Витальевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. лабораторией нейрофизиологии и фармакологии боли Института фармакологии им. А.В. Вальдмана

Балязин Виктор Александрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии Ростовского Государственного медицинского университета

Беляев Анатолий Федорович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой восстановительной медицины Владивостокского государственного медицинского университета

Вельтищев Дмитрий Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела стрессовых расстройств, Московский НИИ психиатрии филиал ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

Данилов Андрей Борисович – д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Древаль Олег Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нейрохирургии Российской медицинской академии последипломного образования

Загорюлько Олег Иванович – д.м.н., профессор, руководитель Клиники боли Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского

Иваничев Георгий Александрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и рефлексотерапии Казанской государственной медицинской академии

Игонькина Светлана Ивановна – д.б.н., главный научный сотрудник лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии

Каратеев Андрей Евгеньевич – д.м.н., зав. лаб. гастроэнтерологических проблем при ревматических заболеваниях Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой

Майчук Елена Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Насонов Евгений Львович – д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой

Новиков Георгий Андреевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой паллиативной медицины Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Президент Общероссийского общественного движения «Медицина за качество жизни»

Овечкин Алексей Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Осипова Надежда Анатольевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории

Рабинович Соломон Абрамович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой обезболивания в стоматологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Решетняк Виталий Кузьмич – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. лаб. общей патологии нервной системы НИИ общей патологии и патофизиологии

Соков Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней Российского университета дружбы народов

Строков Игорь Алексеевич – к.м.н., доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Хабиров Фарит Ахатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой вертеброневрологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии

Цыпин Леонид Ефимович – д.м.н., профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Шировов Василий Афанасьевич – д.м.н., профессор, зав. научным отделом «Неврологическая клиника» ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий»

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ БОЛИ

№ 3–4 (51)

2016

www.painrussia.ru



Учредитель: Межрегиональная общественная организация «Российское общество по изучению боли»

© Издатель ЗАО «РКИ Соверо пресс». Генеральный директор: В.Б. Тараторкин.

Редакторы: М.И. Лаптева, С.М. Сосновская, дизайн О.Н. Валентинов, верстка: А.А. Юдина, отдел распространения: К.А. Бабаскина.

Россия, 125130 Москва, 4-й Новоподмосковный пер., д. 4.

Тел.: +7 (499) 159-98-47, e-mail: soveropress@bk.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-4182 от 30 августа 2010 г.

Решением президиума ВАК РФ журнал включен в перечень периодических изданий, рекомендованных для публикации работ соискателей ученых степеней.

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Плата с аспирантов за публикации не взимается. Рукописи и иллюстрации не возвращаются. За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.

Журнал рецензируемый, выходит 4 раза в год. Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

О.С. Давыдов

ГБУЗ города Москвы
«Научно-практический
психоневрологический центр
имени З.П. Соловьева
Департамента здравоохранения
г. Москвы», Москва, Россия

Контакты:
Давыдов Олег Сергеевич;
oleg35_69@mail.ru

Невропатическая боль (НБ) – боль, вызванная заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы, встречается часто как в популяции, так и на приеме у врача невролога в России. Новейшие метаанализы с более требовательным подходом подтверждают эффективность ряда препаратов для фармакотерапии НБ, таких как габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин и amitриптилин, выделяя их в качестве первой линии терапии. Тем не менее, в реальной практике эффективность даже вышеперечисленных препаратов первой линии оставляет желать лучшего. В статье представлен обзор последних международных исследований по оценке эффективности и безопасности фармакотерапии НБ в реальной практике, сделан акцент на причинах неэффективности и даны рекомендации по повышению эффективности лекарственного лечения.

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ. КАК ПОВЫСИТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова:
невропатическая боль, фармакотерапия, габапентин, тебантин.

Невропатическая боль (НБ) – боль, вызванная заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы [74], несмотря на достижения последнего десятилетия в её изучении, остается сложной проблемой для практического здравоохранения. Связано это со множеством различных причин. Прежде всего, частота встречаемости этого вида боли как в популяции, так и на амбулаторном приеме у врачей самых разных специальностей достаточно высока. Согласно новейшим эпидемиологическим исследованиям, НБ в популяции разных стран мира встречается в среднем в 6–7% и варьирует от 3,3% до 17,9% [76]. В России, как было показано в пилотном скрининговом проекте, проходившем в Москве, распространенность этого вида боли в популяции составила 3,9% на момент опроса [4]. Известно, что больные с НБ достаточно часто обращаются за медицинской помощью. В нашей стране на амбулаторном приеме у невролога эти пациенты составляют в среднем около 18% от общего количества обратившихся [10]. Помимо неврологов, пациенты с НБ наблюдаются и у врачей других специальностей. По данным исследования «Меридиан», проведенного Российским обществом по изучению боли, пациенты с частным случаем НБ – радикулопатией – встречаются не только у неврологов, но и у ревматологов, терапевтов, хирургов и составляют от 3 до 8% амбулаторного приема врачей этих специальностей [11]. Другую сложность для практического врача представляет гетерогенность причин, приводящих к возникновению НБ, а также то, что зачастую боль не является ведущим синдромом в клинической картине заболевания. Так, если при сиригомиелии боль сопровождает заболевание в 75–90% случаях, то при сахарном диабете или рассеянном склерозе частота её возникновения гораздо реже – 25–45% и 13,6%–23% соответственно [68]. При этом на первый план могут выходить жалобы на двигательные или координаторные нарушения, а не на болевой синдром, что приводит к «гиподиагностике» НБ у таких больных [3].

На сегодняшний день общепризнано, что залогом успешной терапии является степень профессионализма в диагностике НБ. Ключевое звено в диагностике НБ – индивидуализация оценки качественных характеристик боли, понимание причин и механизмов их развития. Неврологическое обследование пациентов с подозрением на НБ должно включать в себя количественную и качественную оценки двигательных, сенсорных и вегетативных феноменов с целью идентификации всех признаков неврологической дисфункции. Четкое выделение возможных типов негативных (например, выпадение чувствительности) и позитивных (например, парестезии) симптомов и признаков

составляет основу диагностики НБ. К сожалению, следует отметить, что в рамках первичного звена медицинской помощи при ограниченном времени на осмотр больного проведение детального обследования пациента с болью неспециалистом зачастую затруднительно [1, 3, 7, 16, 27].

Дополнительную сложность представляет часто встречающаяся многокомпонентность болевого синдрома, патофизиология которого обусловлена не только невропатическим компонентом. В развитии и поддержании хронической боли могут принимать участие различные по клинической значимости ноцицептивный, психогенный, дисфункциональный и социогенный компоненты. Исход консервативного или хирургического лечения НБ во многом зависит от отношения больного к боли, характера её переживания, воздействия на профессиональные возможности, социальный и семейный статус [12]. Фармакотерапия является важным, но не единственным методом лечения НБ, необходим комплексный, мультимодальный подход [12, 16, 27].

Фармакотерапия НБ сегодня предполагает, на первый взгляд, широкий выбор лекарственных средств. За последние годы было опубликовано несколько метаанализов и систематических обзоров, направленных на оценку эффективности и безопасности препаратов, применяемых для лечения НБ. На их основе было создано внушительное количество авторитетных международных и национальных рекомендаций, в том числе российских, по лечению этого типа боли [7, 16, 27].

В то же время выбор российских врачей не всегда основан на рекомендациях, базирующихся на доказательной медицине. Например, в 2012 г. Российское общество по изучению боли провело опрос врачей, посещавших образовательные мероприятия общества. Оказалось, что только 25% врачей при назначении терапии опираются на международные или российские рекомендации по лечению НБ. Более того, больше трети опрошенных (38%) продолжает использовать для лечения НБ витамины группы В, сосудистые и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие в лучшем случае ограниченными доказательствами эффективности. К сожалению, использование таких препаратов не способствует формированию адекватного эффективного паттерна фармакотерапии НБ в практике российского здравоохранения [12].

С точки зрения доказательной медицины наибольший интерес представляет последний систематический обзор и метаанализ клинических исследований препаратов для лечения НБ у взрослых, опубликованный группой ведущих международных

экспертов [30]. Было проанализировано 229 исследований различных препаратов для лечения НБ за 50 лет. Все исследования были сгруппированы по уровням доказательности, а препараты отнесены к той или иной линии терапии в зависимости от доказанной эффективности и степени безопасности. Оценка качества исследований и доказательности проводилась с использованием системы оценки качества и уровня доказательности рекомендаций – GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) и Оксфордской шкалы оценки качества исследований (табл. 1).

В представленном систематическом обзоре к препаратам первой линии терапии НБ относятся: габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин и трициклические антидепрессанты. Пластыри с 8% капсаицином и лидокаином, сильные опиоиды и трамадол, а также ботулинический токсин типа А отнесены ко второй и третьей линии терапии [30]. Теоретически представленная линейка лекарственных средств способна обеспечить рациональный выбор эффективной фармакотерапии врачом в любой, даже самой сложной клинической ситуации. Однако на практике данное положение не всегда верно, что подтверждается большим количеством работ, изучавших реальную клиническую практику назначений препаратов для лечения НБ в разных странах мира [42, 58, 69, 77]. Как оказалось, фармакотерапия НБ за рамками правильно спланированных клинических исследований не всегда является успешной. В ряде исследований, проходивших в США и Канаде, проводился ретроспективный анализ практики лекарственных назначений у пациентов с НБ различной этиологии. Основную долю назначений врачей составили препараты, указанные в Международных рекомендациях как препараты первой и второй линии терапии НБ: антиконвульсанты, антидепрессанты, опиодные анальгетики, пластыри с капсаицином и лидокаином. Однако длительная (от 6 месяцев до 1 года) моно- и комбинированная терапия этими средствами позволяла добиться успеха (30% снижение интенсивности боли) по разным данным только у 18–30% больных. Анализ приверженности к терапии показал, что в течение первых 3 месяцев лечения у половины пациентов с НБ первоначально назначенный препарат отменяется, заменяется другим или к лечению добавляется дополнительно ещё одно лекарственное средство. Через год от начала терапии, согласно различным данным, только 18,9–27,7% больных продолжают получать изначально рекомендованное лечение, а 52–66% пациентов не получают никакой фармакотерапии [42, 58, 69, 77].

В ряде исследований, проанализировавших паттерны назначений у нескольких тысяч больных

Невропатическая боль. Как повысить эффективность фармакотерапии

Таблица 1

ПРЕПАРАТЫ И КЛАССЫ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НБ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ ПО КЛАССИФИКАЦИИ GRADE ([30], с изменениями).

ПРЕПАРАТ	РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ	РЕКОМЕНДАЦИИ	ВОЗМОЖНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ (НЯ)	ПРИМЕЧАНИЯ
ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ				
ГАБАПЕНТИН	1200–3600 мг, ПОДЕЛЕННЫЕ НА 3 ПРИЕМА В СУТКИ	ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ	ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ, СОНЛИВОСТЬ, ОТЕКИ, АСТЕНИЯ	БОЛЕЕ МЕДЛЕННОЕ ТИТРОВАНИЕ ДОЗЫ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЛУЧШУЮ ПЕРЕНОСИМОСТЬ
ГАБАПЕНТИН ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЛИ ГАБАПЕНТИН ЭНАКАБРИЛ	1200–3600 мг, ПОДЕЛЕННЫЕ НА 2 ПРИЕМА В СУТКИ	ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ	СХОДНЫ С ГАБАПЕНТИНОМ	ПРЕПАРАТ НЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАН В РОССИИ
ПРЕГАБАЛИН	300–600 мг, ПОДЕЛЕННЫЕ НА 2–3 ПРИЕМА В СУТКИ	ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ	ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ, СОНЛИВОСТЬ, ОТЕКИ, ПОВЫШЕНИЕ ВЕСА	РИСК ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ И ЗАВИСИМОСТИ, ОСОБЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ВЫПИСКЕ
ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА (ИОЗСН) – ДУЛОКСЕТИН, ВЕНЛАФАКСИН	60–120 мг 1 РАЗ В СУТКИ 150–225 мг 1 РАЗ В СУТКИ (ДЛЯ ФОРМЫ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ)	ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ	ТОШНОТА, ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, СУХОСТЬ ВО РТУ, СОНЛИВОСТЬ, ЗАПОР, ИНСОМНИЯ	ВЕНЛАФАКСИН НЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НБ В РОССИИ
ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ (ТЦА)	25–150 мг, ПОДЕЛЕННЫЕ НА 1–2 ПРИЕМА В СУТКИ	ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ	АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СЕДАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ, РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИНДРОМА ПАДЕНИЙ	С ОСТОРОЖНОСТЬЮ У ПОЖИЛЫХ СТАРШЕ 65 ЛЕТ ПО ПРИЧИНЕ НЯ. РИСК ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ У ПОЖИЛЫХ ПРИ ПРИЕМЕ 100 МГ В СУТКИ И БОЛЕЕ
УМЕРЕННЫЙ УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ				
КАПСАИЦИН 8%, ПЛАСТЫРЬ	1–4 ПЛАСТЫРЯ НА БОЛЕЗНЕННУЮ ОБЛАСТЬ НА 30–60 МИН КАЖДЫЕ 3 МЕСЯЦА	ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ (ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НБ)	ОТСУТСТВИЕ СИСТЕМНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ СО СТОРОНЫ ЦНС	ДЛИТЕЛЬНОЕ МНОГОРАЗОВОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ЕГО ЭФФЕКТЫ НЕ ДО КОНЦА ИЗУЧЕНЫ
ЛИДОКАИН, ПЛАСТЫРЬ	1–3 ПЛАСТЫРЯ НА БОЛЕЗНЕННУЮ ОБЛАСТЬ 1 РАЗ В ДЕНЬ ДО 12 ЧАСОВ	ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ (ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НБ)	ЭРИТЕМА И СЫПЬ. ОТСУТСТВИЕ СИСТЕМНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ СО СТОРОНЫ ЦНС	ПРИ ПОСТГЕРПЕТИЧЕСКОЙ НЕВРАЛГИИ (ПГН) МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ В КАЧЕСТВЕ ПЕРВОЙ ЛИНИИ
ТРАМАДОЛ	200–400 мг, ПОДЕЛЕННЫЕ НА 2–3 РАЗА В СУТКИ	ВТОРАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ	ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ, СОНЛИВОСТЬ, СУХОСТЬ ВО РТУ, ТОШНОТА, ЗАПОР	РИСК ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ И ЗАВИСИМОСТИ, ОСОБЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ВЫПИСКЕ
БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А (ПОДКОЖНО)	50–200 ЕДИНИЦ НА БОЛЕЗНЕННУЮ ОБЛАСТЬ КАЖДЫЕ 3 МЕСЯЦА	ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ, ТОЛЬКО СПЕЦИАЛИСТ (ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НБ)	ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ	ПРЕПАРАТ НЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НБ В РОССИИ
СИЛЬНЫЕ ОПИОИДЫ	ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ТИТРАЦИЯ ДОЗЫ	ТРЕТЬЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ	КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ИЗМЕНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ЭНДОКРИННОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ	РИСК ЗАВИСИМОСТИ, ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЫПИСКИ

с НБ в Германии, Нидерландах, США, особое внимание уделялось режиму дозирования препаратов, наиболее часто назначаемых в реальной практике, таких как дулоксетин, прегабалин, габапентин [36, 37, 77]. Дулоксетин в рекомендованной терапевтической дозе от 60 мг/сут, эффективность которой доказана клиническими исследованиями, получали только 60–63% больных. У габапентина и прегабалина разрыв между рекомендованными и назначаемыми дозами был ещё больше. Прегабалин в среднетерапевтической дозе 300 мг/сут и выше получали, по разным данным, 22–27% пациентов. Только у 6,5–14% пациентов, получавших габапентин, препарат назначался в дозе выше 1200 мг/сут. В то же время терапевтический диапазон доз габапентина, указанный как в инструкции, так и в рекомендациях, базирующихся на клинических исследованиях, составляет 1200–3600 мг/сут. В Германии проанализировали амбулаторные назначения и режимы дозирования препаратов (дулоксетин, габапентин, прегабалин) у 2 575 больных с НБ. Оказалось, что дулоксетин, традиционно рекомендуемый врачами в дозах близких к терапевтическим (60 мг/сут), показал в среднем большую анальгетическую эффективность, чем габапентин и прегабалин, которые применяются в практике лечения указанной популяции больных в низких, субтерапевтических дозировках [36].

Авторы всех без исключения исследований отмечают, что более выраженный болевой синдром, связанный как с неоптимальным дозированием, так и с отменой фармакотерапии, достоверно чаще приводил к ухудшению состояния здоровья в целом, сопровождался нарушениям сна и выраженными тревожно-депрессивными расстройствами [36, 69, 77].

Большинство авторов описанных исследований и публикаций связывают полученную на практике низкую эффективность фармакотерапии у пациентов, страдающих НБ, с недостаточными дозами препаратов, что в свою очередь приводит к неэффективности и последующей отмене лечения. Вероятно, также не последнюю роль играет и высокая частота побочных эффектов, обусловленная слишком быстрой титрацией дозы указанных препаратов на старте терапии и приводящая врача к опасению повышать дозу. Приверженность пациентов к терапии может быть обусловлена как неоптимальным дозированием (на старте и в процессе терапии), так и выраженными побочными эффектами, как присущими препарату, так и вследствие неоптимального дозирования [36, 37, 42, 77].

На практике, помимо описанных выше причин, существует ряд других факторов, делающих в некоторых случаях применение этих средств невозможным.

Из препаратов с умеренным уровнем доказательности (вторая и третья линии терапии), упомянутых в систематическом обзоре (табл. 1), не представляется возможным выделить ни одно лекарственное средство, которое могло бы быть рекомендовано в России к широкому, без ограничений применению в реальной практике для лечения НБ любой этиологии. Сильные опиоиды и трамадол ограничены юридическими аспектами выписки, а также риском злоупотребления и возникновения зависимости [2]. Ботулинический токсин типа А пока не имеет весомых доказательств эффективности при НБ, а его применение требует специальной подготовки врача [30]. Пластырь с лидокаином зарегистрирован только для лечения «НБ, ассоциированной с ранее перенесенной герпетической инфекцией, постгерпетической невралгии (ПГН)», где в основном имеется доказательная база [2, 30]. Аналогичная ситуация с пластырем, содержащим высоконцентрированный капсаицин. Его наклеивание требует специальных условий и навыков, а доказательства эффективности ограничены в основном ПГН и ВИЧ-ассоциированной невропатией [30]. Карбамазепин в силу недостаточных доказательств эффективности при других видах НБ рассматривается только как препарат первой линии терапии при тригеминальной невралгии (ТГН) [30].

Габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин и трициклические антидепрессанты (ТЦА) относятся к первой линии терапии НБ. Они имеют свои особенности назначения, что нередко затрудняет их широкое использование.

Применение amitриптилина должно учитывать спектр характерных антихолинергических и кардиальных побочных эффектов и противопоказаний и должно быть ограничено у больных старше 65 лет по этой же причине [38]. Кроме того, последний пересмотр доказательств эффективности в рамках обобщенного метаанализа клинических исследований препарата привел к неутешительным выводам о том, что, «несмотря на широкое использование amitриптилина, не существует ни одного клинического исследования высокого качества, подтверждающего его эффективность, что в реальной практике обернется действенностью лекарственного средства только у очень ограниченного числа больных» [56]. Недостаточно надежных доказательств эффективности при НБ и для другого ТЦА – нортриптилина [25].

Препарат из группы ИОЗСН – венлафаксин – зарегистрирован в России только для лечения депрессии [2]. Наличие официального показания очень важно с точки зрения юридической защищенности врача. Дулоксетин, антидепрессант из этой же группы, имеет довольно обширный спектр

Невропатическая боль. Как повысить эффективность фармакотерапии

показаний при хронической скелетно-мышечной боли (хронический болевой синдром, обусловленный фибромиалгией, хронический болевой синдром в нижних отделах спины и при остеоартрозе коленного сустава), однако при НБ зарегистрирован только для лечения болевой диабетической полиневропатии (ДПН). Кроме того, его применение также ограничено в группе больных с неконтролируемой артериальной гипертензией, глаукомой и т.д. [2].

Прегабалин, согласно приказу МЗ РФ от 10.09.2015 г. № 634н, подлежит предметно-количественному учету, что зачастую ограничивает возможности специалистов использовать препарат. Кроме того, как указано в официально одобренной инструкции, его назначение требует мониторинга на предмет злоупотребления и зависимости [2, 9].

Таким образом, на сегодняшний день единственной реальной альтернативой для широкого применения при НБ является габапентин. Во-первых, препарат зарегистрирован для лечения всех типов невропатической боли у взрослых. Во-вторых, за счет отсутствия индукции микросомальных ферментов печени у препарата отмечается низкий риск лекарственных взаимодействий и его можно применять в комбинации с другими лекарствами. В-третьих, в число противопоказаний к применению препарата входит только гиперчувствительность и возрастные ограничения. И, наконец, препарат, имеющий в России достаточное количество аналогов, отпускается по обычному рецепту формы 107-1/у, и оба эти факта обеспечивают большую доступность габапентина для нуждающихся в нем больных [2].

За время, прошедшее с момента появления габапентина на российском фармацевтическом рынке, получены новые данные как о механизмах его действия при НБ, так и эффективности при различных заболеваниях/состояниях, сопровождающихся НБ. Сегодня доказано, что препарат действует не только на периферические механизмы – нейроны ганглия заднего корешка, но и на центральную нервную систему (на спинальном и супраспинальном уровнях). Основой анальгетического действия габапентина является блокада кальциевых каналов через изоформу 1 альфа-2-дельта субъединицы этих каналов (существуют и другие изоформы этих каналов, на которые габапентин не действует). Данная точка приложения препарата сегодня не вызывает сомнений, так как в генетическом эксперименте было показано, что замещение альфа-2-дельта-1 белка на мутантный белок приводит к полной потере анальгетического эффекта габапентина [15, 48].

Действие габапентина связывают с рядом механизмов. Прежде всего, он ингибирует антероградный аксональный транспорт альфа-2-дельта-1 белка из спинномозгового ганглия к окончанию первичного афферента заднего рога и нормализует уровень этого белка. Нормализация альфа-2-дельта-1 белка приводит к снижению плотности кальциевых каналов на мембране клеток (мембранный транспорт), что, в свою очередь, ограничивает выброс глутамата, кокальцигенина и субстанции Р – основных возбуждающих медиаторов, задействованных в патогенезе НБ. ГБП не только подавляет выброс субстанции Р, но и снижает вызванную этим медиатором активацию ядерного фактора «каппа-би» (NF-κB) – важного медиатора синтеза цитокинов. То есть габапентин регулирует передачу болевых импульсов, вызванных воспалением, как в нейрональных, так и глиальных клетках, что позволяет предположить его эффективность не только при НБ, но и при боли, обусловленной воспалением. Данный факт, вероятно, имеет клиническую значимость в случае применения габапентина при радикулопатии, боль при которой нередко сочетает в себе невропатический и ноцицептивный компоненты. Последний, как полагают, связан воздействием воспалительных (ноцицептивных) факторов на *nervi nervorum* пораженного корешка [15, 48, 62].

Другим механизмом, через который реализуется обезболивающее действие габапентина, является ингибирование NMDA-рецепторов. NMDA-рецепторы – ионотропные рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат. Эти рецепторы играют одну из ключевых ролей в развитии и поддержании хронической боли. Ингибирование NMDA-рецепторов габапентином было продемонстрировано как в прямом эксперименте на животных, так и в клиническом исследовании, когда назначение низких доз антагониста NMDA-рецепторов кетамина одновременно с габапентином вызывало усиление анальгезии [15, 48, 62].

Габапентин взаимодействует также с кальмодулин-киназой II (CaMKII), ферментом, отвечающим за ноцицептивную нейропластичность и появление центральной сенситизации – двух основных механизмов поддержания хронической боли. Было показано на животной модели НБ (длительное наложение лигатуры на нерв), что габапентин вызывает снижение экспрессии и нарушение фосфорилирования кальмодулин-киназы II в спинном мозге [62].

Совсем недавно открыто супраспинальное действие габапентина, обусловленное его действием на процессы ГАМК-опосредованной нейропластичности. Было продемонстрировано, что габапентин селективно снижает пресинаптический выброс ГАМК

в голубом пятне (*locus coeruleus*), что в свою очередь способствует выбросу норадреналина. Выброс норадреналина приводит к активации альфа-2 адренорецепторов и усилению нисходящих ингибирующих влияний на нейроны спинного мозга [79].

В свете последних данных стало известно, что анальгетическое действие габапентина реализуется не только путем его влияния на процессы синаптической пластичности в заднем роге спинного мозга, но и посредством активации нисходящих ингибирующих влияний, механизма, через который реализуется анальгетическое действие антидепрессантов, таких как amitриптилин, дулоксетин и венлафаксин [1, 48].

С точки зрения клинической эффективности габапентин достаточно масштабно исследован при различных заболеваниях/состояниях, сопровождающихся НБ. Исследования проводились как при таких «классических» для возникновения НБ заболеваниях – ДПН и ПГН, так и при тригеминальной невралгии (ТГН), НБ вызванной онкологическим заболеванием и его лечением, НБ после спинальной травмы. Особый интерес, в силу большого количества обращающихся за медицинской помощью пациентов, и ограниченное число препаратов с доказанной эффективностью представляют исследования габапентина при радикулопатии/боли в спине с невропатическим компонентом.

Имеется обширный пул клинических исследований габапентина при ДПН. В ряде более ранних рандомизированных контролируемых исследований длительностью 6–12 недель была доказана эффективность препарата в дозах 900–1800–3600 мг/сут с использованием плацебо в качестве сравнения. Помимо снижения интенсивности боли, применение препарата значимо улучшало такой показатель, как качество жизни [17, 24, 39, 57]. В одном исследовании габапентин продемонстрировал положительное влияние на состояние кардиальной вегетативной функции, которая характерна для больных с ДПН [29]. Помимо плацебо-контролируемых, проводился также ряд сравнительных исследований габапентина при этой патологии. В качестве препарата сравнения наиболее часто использовали amitриптилин. В одном исследовании было показано превосходство габапентина (1800–2400 мг/сут) над amitриптилином (30–90 мг/сут), во всех остальных исследованиях препараты были одинаково эффективны, но при этом переносимость габапентина была лучшей [24, 39, 57, 71]. Преимущество габапентина над amitриптилином более отчетливо продемонстрировано у пожилых пациентов [38], а при ДПН показана сравнимая эффективность габапентина и комбинации трамадол/ацетаминофен [47].

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании при ПГН была доказана эффективность и безопасность габапентина (1800–3600 мг/сут) в отношении снижения интенсивности боли, улучшения нарушенного из-за боли сна, настроения, качества жизни [64, 67]. Еще в одном исследовании при ПГН показано, что доза габапентина 600 мг/сут также является эффективной [41]. В сравнительных исследованиях была продемонстрирована одинаковая эффективность нортриптилина и габапентина при лучшей переносимости последнего [21]. Другое сравнение габапентина (1800 мг/сут) при ПГН – с ТЦА дезипрамином (100 мг/сут) – показало большую эффективность и меньшую стоимость лечения дезипрамином [59]. При ПГН также было продемонстрировано, что добавление габапентина к терапии опиоидными анальгетиками позволяло либо значительно снижать дозу, либо вообще отменять эти препараты [54].

При ТГН была доказана эффективность и безопасность габапентина у пациентов с идиопатической формой заболевания, рефрактерных к терапии карбамазепином [61,80]. Ретроспективный анализ 194 случаев показал, что лечение габапентином в дозе до 2400 мг приводило к значительному облегчению боли у пациентов, рефрактерных как к фармакотерапии целым рядом препаратов, так и к хирургическому лечению [22].

При онкологической боли габапентин (300–2400 мг/сут) доказал свою эффективность и безопасность как у пациентов с болью, вызванной применением химиотерапии (таксановая невропатия), так и у пациентов с НБ вследствие основного заболевания [20]. Представляет интерес совместное применение габапентина и опиоидных анальгетиков в исследовании у пациентов с онкологической НБ. Данная комбинация обеспечивала более выраженный анальгетический эффект по сравнению с монотерапией опиоидами. При этом меньшее число побочных эффектов отмечалось именно на комбинированной терапии [45]. В прямом сравнительном исследовании габапентина, прегабалина, amitриптилина и плацебо у 120 пациентов с НБ онкологической природы, габапентин в равной степени с другими указанными препаратами эффективно купировал боль, что достоверно отличало группы активной терапии от плацебо [55].

В трех небольших рандомизированных исследованиях длительностью 4–12 недель была показана эффективность габапентина в дозах 1800–3600 мг/сут по сравнению с плацебо у пациентов с НБ вследствие спинальной травмы [14, 50, 72]. Метаанализ, выполненный позднее на базе этих ис-

Невропатическая боль. Как повысить эффективность фармакотерапии

следований, подтвердил не только эффективность и безопасность препарата для лечения боли при этой патологии, но и его действенность в отношении связанных с болью депрессии, тревоги и нарушений сна [53].

Опубликовано также несколько исследований, подтверждающих эффективность и безопасность габапентина (1800–2400 мг/сут) при фантомной боли, комплексном регионарном болевом синдроме (КРБС), ВИЧ-ассоциированной НБ, боли при синдроме Гийена-Барре и синдроме запястного канала [13, 19, 31, 40, 60, 75].

Ряд исследований изучал эффективность габапентина при различных заболеваниях/состояниях, сопровождавшихся НБ. Так М. Serpell и соавт. изучали эффективность габапентина при ДПН, ПГН, ТГН, хронической радикулопатии и других состояниях в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании длительностью 8 недель. Габапентин в дозах 900–1800–2400 мг/сут эффективно купировал боль, начиная с первой недели терапии, а также значительно улучшал качество жизни к концу курса лечения [70].

В российском исследовании габапентина (использовался препарат Тебантин производства компании «Гедеон Рихтер») при НБ различной этиологии принимали участие пациенты с ПГН, ТГН, посттравматической невралгией, болевыми и сенсорными полиневропатиями. Обезболивающий эффект Тебантина (1200–1500 мг/сут) проявлялся к концу первой недели терапии и сохранялся до конца лечения [8].

Международными экспертами, авторами мета-анализов и систематических обзоров, признано, что при радикулярных болях результаты исследований эффективности различных антиконвульсантов противоречивы. Карбамазепин, окскарбазепин и топирамат не оказались более эффективны, чем плацебо при хронической радикулопатии [46, 63, 81]. Прегабалин в одном исследовании при шейной радикулопатии приводил к облегчению боли к 8-й неделе терапии [51]. Этот же препарат в другом рандомизированном контролируемом исследовании при хронической пояснично-крестцовой радикулопатии не отличался по эффективности от плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли в конечной точке исследования [18].

Для габапентина опубликовано несколько исследований эффективности при радикулопатии с положительным результатом. В высокодоказательном исследовании, проведенном М. Serpell и соавт., было включено 27% больных с радикулопатией, а терапия габапентином показала свою эф-

фективность в сравнении с плацебо [70]. Ряд исследований препарата в дозах (1200–3600 мг/сут) при хронической пояснично-крестцовой радикулопатии вследствие грыжи диска или спинального стеноза доказал, что габапентин, назначаемый на срок 12–16 недель, эффективно купирует боль. Помимо анальгетического действия, препарат уменьшал выраженность депрессии и нарушений сна, улучшал качество жизни [44, 65, 66, 78].

В российском шестинедельном исследовании у пациентов с хронической пояснично-крестцовой радикулопатией применение габапентина (Тебантина) в дозе 1800 мг приводило к достоверному облегчению боли к началу 3-ей недели терапии, а эффект сохранялся до конца исследования. Помимо обезболивания, лечение препаратом приводило также к улучшению качества жизни, уменьшению выраженности депрессии. Клиническая и практическая значимость данного исследования заключается ещё и в том, что были выявлены предикторы эффективности Тебантина. Препарат был достоверно более эффективен у пациентов со стреляющими жгучими болями, при наличии аллодинии, парестезий и онемения, а также у пациентов с положительным симптомом Ласега [5].

В другом российском исследовании препарат Тебантин, назначаемый в дозе до 3600 мг/сут, через 8 недель терапии значительно, по сравнению с начальным уровнем, уменьшал интенсивность боли при хронической радикулопатии и приводил к увеличению нарушенного вследствие заболевания объема движений [6].

Представляют интерес сравнительные исследования габапентина. Проводилось двойное слепое сравнительное исследование эффективности перорального габапентина и кортикостероидов, применяемых эпидурально при хронической радикулопатии. Больные были рандомизированы в группы, получавшие габапентин и фиктивную эпидуральную инъекцию или плацебо габапентина и эпидуральную инъекцию кортикостероида. Оба метода лечения к концу исследования приводили к одинаковому уровню облегчения боли, отличавшему их от плацебо [23].

Проводилось также сравнение эффективности габапентина и прегабалина у больных после дискэктомии на поясничном уровне. К концу 6 и 12 месяцев наблюдения оба препарата одинаково значительно уменьшали интенсивность боли и улучшали нарушенные функции (шкала Освестри) по сравнению с исходным уровнем [26].

С точки зрения доступности препаратов для пациентов, представляет интерес также рандомизи-

THE NEUROPATHIC PAIN. HOW
TO INCREASE THE EFFECTIVENESS
OF PHARMACOTHERAPY IN REAL
PRACTICE

O.S. Davydov

«The scientific practical
psychoneurological center
of the Department of health
of Moscow»

Neuropathic pain (NeP) – pain caused by disease or damage of the somato-sensory nervous system, is common in the population, and is frequent in outpatient neurology practice in Russia. Recent meta-analyses with more demanding approach confirm the effectiveness of a number of drugs for pharmacotherapy of NeP, such as gabapentin, pregabalin, duloxetine, venlafaxine, and amitriptyline, marking them as the first-line therapy. However, in real-world practice, the efficiency even above the first-line drugs is poor. The article presents an overview of recent international studies to assess the efficacy and safety of NeP pharmacotherapy in real-world practice, it focuses on the causes of inefficiencies and gives recommendations to improve the effectiveness of drug treatment.

Keywords:

Neuropathic pain, pharmacotherapy, gabapentin.

Contact:

*Davydov O.S.;
oleg35_69@mail.ru*

рованное двойное слепое сравнительное клиническое исследование эффективности оригинального габапентина и его дженерика, выполненное у пациентов с невропатическим компонентом при болях в спине. Достоверно значимое снижение интенсивности боли было получено при применении обоих препаратов, профиль побочных эффектов был сходным как у оригинального препарата, так и у его дженерика; при этом стоимость воспроизведенного габапентина в 4,67 раз ниже в валюте той страны, где проводилось исследование [43].

Известно, что габапентин не является индуктором микросомальных ферментов печени, что означает низкий риск лекарственных взаимодействий и возможность его использования в комбинации с другими лекарственными средствами. Проводились доказательные исследования следующих комбинаций различных препаратов с габапентином при НБ: габапентин/морфин при ПГН, габапентин/оксикодон при ДПН, габапентин/нортриптилин при ПГН и ДПН, габапентин/ропивакаин (блокады в триггерные точки) при ТГН и габапентин/амитриптилин при радикулопатии. Указанные комбинации эффективнее облегчали боль, чем монотерапия, при этом дозы препаратов в комбинациях были ниже, а частота и выраженность побочных эффектов такой же, как при монотерапии [28, 33–35, 49]. Не было показано различий в эффективности комбинации габапентин/дулоксетин и дулоксетин в виде монотерапии при ДПН [73]. Выбирая безопасные комбинации с габапентином, следует принимать во внимание возможное усиление побочных эффектов со стороны ЦНС при совместном использовании с морфином и ослабление действия оксикодона [32].

Из аспектов безопасности применения габапентина следует выделить связанные с центральным действием препарата головокружение, сонливость и возникающую реже атаксию, в ряде случаев приводящие даже к отмене терапии [32]. Врачебная практика показывает, что наиболее действенным методом преодоления этих побочных эффектов является более медленное, чем описано в инструкции от производителя, титрование дозы препарата. В любом случае пациентов необходимо предупреждать о возможности развития головокружения, атаксии и сонливости с целью профилактики синдрома падений и для соблюдения мер безопасности при управлении транспортными средствами. При приеме габапентина нередко могут появляться периферические отеки, механизм возникновения которых не до конца ясен. Известно, что пожилые пациенты менее подвержены развитию данного побочного эффекта, тем не менее, следует с осторожностью назначать препарат больным с сердечной недостаточностью класса III и IV по классификации NYHA. Габапентин выводится в основном почками, вследствие чего требуется более осторожное (в низких дозах) назначение препарата больным с нарушением почечной функции. Препарат следует отменять постепенно, во избежание возникновения синдрома отмены. Следует также тщательно мониторировать пациентов на предмет наличия у них в анамнезе злоупотребления и зависимости, т.к. имеются единичные спонтанные сообщения о злоупотреблении, в основном у лиц, уже злоупотребляющих различными лекарственными веществами. В то же время габапентин, в отличие от прегабалина, не входит в список контролируемых в США субстанций [32, 52].

Эффективное лечение НБ в реальной практике является сложной задачей, которая требует от врача специальных знаний и навыков. Прежде всего индивидуализированная и всесторонняя оценка качественных характеристик болевого синдрома позволяет более точно понять

Невропатическая боль. Как повысить эффективность фармакотерапии

как причину, так и патофизиологические механизмы болевого синдрома, развития и поддержания, являющиеся потенциальной мишенью для фармакотерапии. Перед началом лечения следует совместно с пациентом определить наиболее реалистичные цели, например, уменьшение интенсивности боли наполовину через 1 месяц интенсивной терапии. Известно, что даже при правильно подобранной программе лечения редко удается добиться полного устранения болевого синдрома. Немаловажное значение имеет выбор лекарственного средства, который должен учитывать различные моменты. Это доступность препарата в аптеке, его доказанная (в рамках клинических исследований) эффективность, потенциальная возможность возникновения побочных эффектов, как в начале терапии, так и отдаленных, а также риск лекарственных взаимодействий. Помимо вышеперечисленного, следует обращать внимание на дополнительное положительное действие препарата. Например, улучшение нарушенного сна, выраженности депрессии и тревоги. На старте фармакотерапии принципиально важным является плавное, постепенное титрование выбранного препарата до доказано эффективной дозы при

минимальных побочных эффектах. В случаях плохой переносимости фармакотерапии добиться действенной дозировки препарата без тесного контакта с больным или его родственниками бывает достаточно сложно. Лечение НБ – длительный процесс, требующий регулярного врачебного контроля и выполнения пациентом назначений. Целесообразно регулярно опрашивать больных о соблюдении ими назначенной схемы лечения и его переносимости, оценивать эффективность и необходимость продолжения фармакотерапии.

Как уже было сказано выше, фармакотерапия является важным, но не единственным методом лечения НБ, необходим комплексный, мультимодальный подход. Имеют значения такие аспекты, как гигиена сна, наличие у пациента достаточной физической активности. Необходимо обучать больных методам аутогенной тренировки, к курсу лечения целесообразно подключать когнитивно-поведенческую терапию, физиотерапию. Таким образом, для того чтобы повысить эффективность фармакотерапии в реальной практике, требуется индивидуализированный и комплексный подход к больному

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина. М.: Издательство РАМН, 2011: 30–39; 90–92.
2. Государственный реестр лекарственных средств <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>, информация от 20.07.2016.
3. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Невропатическая боль. М.: Боргес, 2007: 32–56.
4. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Эпидемиология невропатической боли. Боль. 2007; 4(17): 12–16.
5. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Хроническая радикулопатия: новые возможности терапии. Русск. мед. журн. – Спец. выпуск «Болевой синдром». М., 2010; 18: 15–19.
6. Левин О.С., Мосейкин И.А. Эффективность габапентина при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии. Журн. неврол. и психиатр. 2009; 12: 60–65.
7. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: Изд-во РАМН, 2008.
8. Павленко С.С., Танеева Е.В., Веретельников И.А., Сорогина Л.Д. Исследование эффективности габапентина (тебантина) при лечении различных видов невропатической боли. Боль. 2007; 1 (14): 37–40.
9. Приказ от 10 сентября 2015 г. № 634н «О внесении изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации», вступивший в силу 1.10.2015 <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9081-prikaz-ot-10-sentyabrya->
10. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. Боль. 2008; 3 (20): 24–32.
11. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыроегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Росс. журн. боли. 2012; 3 (36–37): 10–14.
12. Яхно Н.Н., Давыдов О.С. Невропатическая боль. Современное состояние проблемы. В кн: «Болезни мозга – Медицинские и социальные аспекты». Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: ООО «Буки-Веди», 2016; 605–627.
13. Abbass K. Efficacy of gabapentin for treatment of adults with phantom limb pain. Ann Pharmacother. 2012 Dec; 46(12): 1707–1711.
14. Ahn S.H., Park H.W., Lee B.S., et al. Gabapentin effect on neuropathic pain compared among patients with spinal

- cord injury and different durations of symptoms. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003 Feb 15; 28 (4): 341–346.
15. Alles S.R., Smith P.A. The Anti-Allodynic Gabapentins: Myths, Paradoxes, and Acute Effects. *Neuroscientist*. 2016 Apr 26. pii: 1073858416628793. [Epub ahead of print].
 16. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–1123.
 17. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998. 280: 1831–1836.
 18. Baron R., Freynhagen R., Tölle T.R., et al. A0081007 Investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain*. 2010 Sep; 150 (3): 420–427.
 19. Bone M., Critchley P., Buggy D.J. Gabapentin in post-amputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002 Sep-Oct; 27 (5): 481–486.
 20. Caraceni A., Zecca E., Bonezzi C., et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol*. 2004 Jul 15; 22 (14): 2909–2917.
 21. Chandra K., Shafiq N., Pandhi P., et al. 2006. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: A randomized, double-blind clinical trial – the GONIP Trial. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 44: 358–363.
 22. Cheshire WP Jr. Defining the role for gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia: a retrospective study. *J Pain*. 2002 Apr; 3 (2): 137–142.
 23. Cohen S.P., Hanling S., Bicket M.C., et al. Epidural steroid injections compared with gabapentin for lumbosacral radicular pain: multicenter randomized double blind comparative efficacy study. *BMJ*. 2015 Apr 16; 350: h1748.
 24. Dallochio C., Buffa C., Mazzarello P., Chiroli S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: An open-label pilot study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000. 20: 280–285.
 25. Derry S., Wiffen P.J., Aldington D., Moore R.A. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 8; 1:CD011209.
 26. Dolgun H., Turkoglu E., Kertmen H., et al. Gabapentin versus pregabalin in relieving early post-surgical neuropathic pain in patients after lumbar disc herniation surgery: a prospective clinical trial. *Neurol Res* 2014; 36: 1080–1085.
 27. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (suppl 3): 3–14.
 28. Eardley W., Toth C. An open-label, non-randomized comparison of venlafaxine and gabapentin as monotherapy or adjuvant therapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *J Pain Res*. 2010 Apr 1; 3: 33–49.
 29. Ermis N., Gullu H., Caliskan M., et al. Gabapentin therapy improves heart rate variability in diabetic patients with peripheral neuropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2010. 24: 229–233.
 30. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb; 14 (2): 162–173.
 31. Gabapentin for HIV-associated Neuropathic Pain: A Review of the Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Jan 22. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343848/>
 32. Gabapentin labeling information, assessed 20.07.2016, available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Drug-Safety/UCM229208.pdf>
 33. Gilron I., Bailey J.M., Tu D. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1324–1334.
 34. Gilron I., Bailey J.M., Tu D., et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet*. 2009; 374: 1252–1261.
 35. Hanna M., O'Brien C., Wilson M.C. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain*. 2008; 12: 804–813.
 36. Happich M., Schneider E., Boess F.G., et al. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study. *Clin J Pain*. 2014 Oct; 30 (10): 875–885.
 37. Harmark L., van Puijenbroek E., Straus S., et al. Intensive monitoring of pregabalin: results from an observational, web-based, prospective cohort study in the Netherlands using patients as a source of information. *Drug Saf*. 2011; 34: 221–231.
 38. Haslam C., Nurmikko T. Pharmacological treatment of neuropathic pain in older persons. *Clinical Interventions in Aging*. 2008; 3: 111–120.
 39. Hemstreet B., Lapointe M. Evidence for the use of gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Therapeutics*. 2001; 23: 520–531.

Невропатическая боль. Как повысить эффективность фармакотерапии

40. Hui A.C., Wong S.M., Leung H.W., et al. Gabapentin for the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol*. 2011 May; 18 (5): 726–730.
41. Jean W.H., Wu C.C., Mok M.S., Sun W.Z. Starting dose of gabapentin for patients with post-herpetic neuralgia – a dose response study. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2005; 43: 73–77.
42. Johnson P., Becker L., Halpern R., Sweeney M. Real-world treatment of post-herpetic neuralgia with gabapentin or pregabalin. *Clin Drug Investig*. 2013 Jan; 33 (1): 35–44.
43. Kantito S., Kantito S., Tantisiriwat N., Piravej K. Comparison of the effectiveness between generic and original form of gabapentin for pain relief in suspected neuropathic component of low back pain. *J Med Assoc Thai*. 2014 Jul; 97 (7): 767–775.
44. Kasimcan O., Kaptan H. Efficacy of gabapentin for radiculopathy caused by lumbar spinal stenosis and lumbar disk hernia. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; 50 (12): 1070–1073.
45. Keskinbora K., Pekel A.F., Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Aug; 34 (2): 183–189.
46. Khoromi S., Patsalides A., Parada S., et al. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 2005; 6: 829–836.
47. Ko S.H., Kwon H.S., Yu J.M., et al. Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 2010 Sep; 27 (9): 1033–1040.
48. Kukkar A., Bali A., Singh N., Jaggi A.S. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Arch Pharm Res*. 2013 Mar; 36 (3): 237–251.
49. Lemos L., Flores S., Oliveira P., Almeida A. Gabapentin supplemented with ropivacain block of trigger points improves pain control and quality of life in trigeminal neuralgia patients when compared with gabapentin alone. *Clin J Pain*. 2008 Jan; 24 (1): 64–75.
50. Levendoglu F., Ogün C.O., Ozerbil O., et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Apr 1; 29 (7): 743–751.
51. Lo Y.L., Cheong P.W., George J.M., et al. Pregabalin and Radicular Pain Study (PARPS) for Cervical Spondylosis in a Multiracial Asian Population. *J Clin Med Res*. 2014 Feb; 6 (1): 66–71.
52. List of Controlled substances Schedule V, assessed 20.07.2016, available at: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=1308.15>
53. Mehta S., McIntyre A., Dijkers M., et al. Gabapentins are effective in decreasing neuropathic pain and other secondary outcomes after spinal cord injury: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Nov; 95 (11): 2180–2186.
54. Meng F.Y., Zhang L.C., Liu Y., et al. Efficacy and safety of gabapentin for treatment of postherpetic neuralgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anesthesiol*. 2014 May; 80 (5): 556–567.
55. Mishra S., Bhatnagar S., Goyal G.N., et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: A prospective randomized double blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29: 177–182.
56. Moore R.A., Derry S., Aldington D., et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 6 (7): CD008242.
57. Morello C.M., Leckband S.G., Stoner C.P., et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Archives of Internal Medicine*. 1999; 159: 1931–1937.
58. Moulin D.E., Clark A.J., Gordon A., et al. Long-Term Outcome of the Management of Chronic Neuropathic Pain: A Prospective Observational Study. *J Pain*. 2015 Sep; 16 (9): 852–861.
59. O'Connor A.B., Noyes K., Holloway R.G. A cost-effectiveness comparison of desipramine, gabapentin, and pregabalin for treating postherpetic neuralgia. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007; 55: 1176–1184.
60. Pandey C.K., Bose N., Garg G., et al. Gabapentin for the treatment of pain in guillain-barré syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg*. 2002 Dec; 95 (6): 1719–1723.
61. Pandey C.K., Singh N., Singh P.K. Gabapentin for refractory idiopathic trigeminal neuralgia. *Journal of the Indian Medical Association*. 2008; 106: 124–125.
62. Patel R., Dickenson A.H. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2 \delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect*. 2016 Feb 27; 4 (2): e00205.
63. Pinto R.Z., Maher C.G., Ferreira M.L., et al. Drugs for relief of pain in patients with sciatica: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012; 344: e497.
64. Rice A.S., Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: A randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001. 94: 215–224.
65. Robertson K., Marshman L.A., Plummer D. Pregabalin and gabapentin for the treatment of sciatica. *J Clin Neurosci*. 2016 Apr; 26: 1–7.
66. Robertson K.L., Marshman L.A. Gabapentin Superadded to a Pre-Existent Regime Containing Amytriptyline for Chronic Sciatica. *Pain Med*. 2016 Apr 3. [Epub ahead of print]

67. Rowbotham M., Harden N., Stacey B., et al. 1998. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *JAMA* 280: 1837–1842.
68. Sadosky A., McDermott A.M., Brandenburg N.A., Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions. *Pain Pract.* 2008 Jan-Feb; 8 (1): 45–56.
69. Schaefer C., Mann R., Sadosky A., et al. Burden of illness associated with peripheral and central neuropathic pain among adults seeking treatment in the United States: a patient-centered evaluation. *Pain Med.* 2014 Dec; 15 (12): 2105–2119.
70. Serpell M.G. Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2002 Oct; 99 (3): 557–566.
71. Simpson D.A. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2001 Dec; 3 (2): 53–62.
72. Tai Q., Kirshblum S., Chen B., et al. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med.* 2002 Summer; 25 (2): 100–105.
73. Tanenberg R.J., Irving G.A., Risser R.C., et al. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, non-inferiority comparison. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 615–626.
74. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N., et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* 2008; 70: 1630–1635.
75. van de Vusse A.C., Stomp-van den Berg S.G., Kessels A.H., Weber W.E. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1. *BMC Neurol.* 2004 Sep 29; 4: 13.
76. van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A., et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014 Apr; 155 (4): 654–662.
77. Yang M., Qian C., Liu Y. Suboptimal Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in the United States. *Pain Med.* 2015 Nov; 16 (11): 2075–2083.
78. Yildirim K., Deniz O., Gureser G. et al. Gabapentin monotherapy in patients with chronic radiculopathy: The efficacy and impact on life quality. *J Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 2009; 22: 17–20.
79. Yoshizumi M., Parker R.A., Eisenach J.C., K. Hayashida Gabapentin inhibits c-amino butyric acid release in the locus coeruleus but not in the spinal dorsal horn after peripheral nerve injury in rats. *Anesthesiology* 2012. 116: 1347–1353.
80. Yuan M., Zhou H.Y., Xiao Z.L., et al. Efficacy and Safety of Gabapentin vs. Carbamazepine in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Meta-Analysis. *Pain Pract.* 2016 Feb 19.
81. Zhou M., Chen N., He L., et al. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28; (3): CD007963.



10



8



6



4



2



0

БОЛЬ ОТСТУПАЕТ



ТЕБАНТИН

габапентин

- Достоверное уменьшение боли уже на первой неделе лечения*
- Клинический эффект вне зависимости от длительности и вида невропатической боли*
- Уменьшение числа болевых приступов*

Регистрационный номер: П №016052/01

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией (информацией для специалистов) по медицинскому применению препарата!

*С.С. Павленко с соавт., Исследование эффективности габапентина (Тебантина) при лечении различных видов невропатической боли. Журнал «Боль», № 1 (14), 2007, стр. 37-40.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



ГЕДЕОН РИХТЕР