Н.К. Мурашко, д.м.н., кафедра неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Рациональная полифармакотерапия нейропатической боли. Исследование «ЦЕЛЬ»

Комментарии эксперта

Н.К. Мурашко

Масштабное эпидемиологическое исследование, проведенное в Европе в 2005 г., показало, что распространенность нейропатической боли в разных странах колеблется в диапазоне 6-7,7%: во Франции она составила 6,4%, в Германии – 6%, в Великобритании – 7,5%, в Испании – 7,7%. В 2009 г. в Украине распространенность любой боли среди пациентов, обратившихся к врачу-неврологу, составила 39%, а нейропатической боли или ее компонета – 18% от общего количества всех пациентов на амбулаторном приеме.

Фармакотерапия нейропатической боли является основным методом лечения. Однако если на фоне монотерапии препаратами первого ряда не удается полностью купировать болевой синдром, то назначение комбинированной фармакотерапии позволяет повысить эффективность лечения при меньших дозировках препаратов и снизить риск развития побочных явлений. Этот принцип получил название рациональной полифармакотерапии. Ее эффективность обусловлена результатами тех клинических исследований, которые показали невысокую эффективность опиоидов в лечении нейропатической боли в связи с развитием толерантности к этой группе лекарств и риском развития наркотической зависимости. В других клинических исследованиях показано, что трициклические антидепрессанты эффективно купируют болевой синдром при нейропатической боли, но назначение этих препаратов ограничивается неблагоприятными побочными реакциями, связанными с антихолинергическим действием, ортостатической гипотензией и нарушениями ритма сердца. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было доказано, что сочетание комбинации морфина и габапентина превосходит каждый из этих препаратов в отдельности по силе аналгетического эффекта. В другой работе, где участвовали 11 пациентов с нейропатической болью, рефрактерных к габапентину, было продемонстрировано превосходство сочетания габапентина и венлафаксина над монотерапией габапентином.

Назначение антиконвульсантов, в том числе препаратов второй генерации, при нейропатической боли ограничено малым количеством данных доказательной медицины об эффективности этой группы средств при синдроме нейропатической боли и наличием побочных реакций (гепатотоксичность, анемия, эндокринопатия, сонливость, слабость). Большинство антиконвульсантов, трициклических антидепрессантов и опиоидных аналгетиков обладает угнетающим действием на центральную нервную систему. С целью уменьшения выраженности этих и других побочных эффектов в процессе достижения эффективной дозы необходимо использовать постепенное титрование начиная с минимальной (например, 1/4 таблетки амитриптилина в дозе 25 мг) до максимальной переносимой дозы на протяжении нескольких недель. В этом случае врач и пациент должны осознавать, что уменьшение боли будет постепенным. Поскольку трициклические антидепрессанты и карбамазепин у некоторых пациентов быстро метаболизируются, требуется провести мониторинг уровня препарата в плазме крови, прежде чем безопасно осуществлять дальнейшее повышение дозы в случае отсутствия обезболивающего эффекта на минимальной дозе.

Следует отметить, что в лечении нейропатической боли при поиске эффективного комбинирования препаратов ряд экспериментальных исследований выявили, например, отчетливый антиноцицептивный эффект отдельных витаминов и их комплексов. Так было доказано, что при сдавлении дорзального ганглия или наложении лигатуры на седалищный нерв вводимые интраперитонеально витамины B_1, B_6 и B_{12} уменьшали температурную гипералгезию. Повторные введения витаминов группы В вызывали стойкое уменьшение температурной гипералгезии, причем их комбинация оказывала синергический эффект при обеих моделях нейропатической боли. В эксперименте с тактильной аллодинией, вызванной лигатурой, наложенной на спинальный корешок, было показано, что тиамин, пиридоксин и цианокобаламин значительно уменьшают аллодинию, причем наиболее выраженный дозозависимый эффект наблюдался при введении B_{12} (73% случаев) и тиамина (58% случаев). Одновременное введение тиамина или цианокобаламина с дексаметазоном значительно увеличивало антиаллодинический эффект (90% случаев).

В эксперименте с формалиновой моделью «воспалительной», то есть ноцицептивной, боли определяли антиноцицептивный эффект при пероральном введении диклофенака, его комбинации с витаминами B_1, B_6, B_{12} или только при приеме витаминов группы В. Был доказан синергический эффект диклофенака и витаминов группы В в отношении изученной формы болевого синдрома. Эксперимент с формальдегидовой моделью ноцицептивной боли продемонстрировал антиноцицептивный эффект комбинации B_1, B_6 и B_{12}, что предполагает действие комбинации витаминов группы В на синтез и/или действие медиаторов воспаления. В эксперименте на здоровых и страдающих сахарным диабетом животных изучали действие бенфотиамина на воспалительную и нейропатическую боль. Доказано, что бенфотиамин значительно уменьшает ноцицептивную и нейропатическую боль, сопровождавшуюся тактильной аллодинией. В эксперименте на мышах было выявлено, что тиамин дозозависимо уменьшает острую и хроническую нейропатическую и воспалительную боль. В другом эксперименте тиамин дозозависимо уменьшал вызванную компрессией дорзального ганглия температурную гипералгезию и гипервозбудимость нейронов дорзального ганглия преимущественно в нейронах малого размера, нормализуя в них ток ионов натрия. Можно предполагать, что антиноцицептивное действие тиамина реализуется через снижение активности различных изоформ протеинкиназы С.

На другой экспериментальной модели нейропатической боли было показано, что бенфотиамин и цианокобаламин могут значительно уменьшать боль, а лучший эффект получен при комбинации витаминов B_1 и B_{12} с габапентином. Габапентин в больших дозах при назначении в виде монотерапии для лечения боли значительно уменьшал аллодинию, но вызывал нарушения координации. Комбинацией габапентина с бенфотиамином или цианокобаламином удалось добиться аналогичного эффекта в отношении боли при меньшей дозе габапентина и без изменения координации. Действие витамина B_{12} на нейропатическую боль подтверждается тем, что он уменьшает экспериментальную тактильную аллодинию, вызванную лигатурой, наложенной на спинальный корешок, что не делает диклофенак, который не является препаратом для уменьшения нейропатической боли.

Также доказано, что действие тиамина при диабетической полиневропатии связано не с его дефицитом, а с активацией транскетолазы. При применении тиамина уменьшается активность основных метаболических процессов, формирующих патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки. В результате действия тиамина было отмечено морфологически подтвержденное предотвращение изменений сетчатки и начинающейся нефропатии. Назначение тиамина уменьшало перекисное окисление липидов, выраженность оксидативного стресса, содержание продуктов неферментативного гликирования и эндотелиальную дисфункцию. С другой стороны, в некоторых экспериментальных работах получены данные, свидетельствующие о возможном прямом антиоксидантном эффекте бенфотиамина. Была также продемонстрирована способность тиамина уменьшать гипоперфузию и улучшать оксигенацию тканей, восстанавливать эндотелийзависимую вазодилатацию и ингибировать апоптоз. В эксперименте с культурой эндотелиальных клеток сосудов человека была показана способность тиамина и бенфотиамина предотвращать увеличение апоптоза, связанного с высоким уровнем глюкозы. Возможно, бенфотиамин оказывает влияние и на полиоловый путь утилизации глюкозы.

В последние годы активно изучается возможность применения витаминов группы В при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. Витамины группы В могут снижать уровень гомоцистеина у человека, его повышение является фактором риска целого ряда патологических состояний. Гипергомоцистеинемия является возможным фактором риска развития атеросклероза, тромбозов, сосудистых заболеваний головного мозга и деменции, увеличивает эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс.

Наиболее широко применяемым и безусловно приоритетным препаратом комплекса витаминов группы В (тиамин, пиридоксин, цианокобаламин) является препарат Мильгамма®, который содержит по 100 мг тиамина и пиридоксина и 1000 мкг цианокобаламина. При наличии показаний для терапии лечение начинают с 10 иньекций больших доз водорастворимых форм витаминов группы В. Препарат Мильгамма® имеет малый объем ампулы (всего 2 мл), а также в его состав входит местный анестетик лидокаин (20 мг), что позволяет сделать инъекции практически безболезненными и увеличить приверженность пациентов к терапии. После парентерального введения витаминов группы В необходимо закрепить эффект пероральным приемом препарата Мильгамма® в таблетированной форме, содержащего липофильное вещество бенфотиамин. Использование водорастворимых витаминов группы В для лечения в виде таблеток имеет свои ограничения, которые в первую очередь касаются тиамина, так как биодоступность небольших доз водорастворимого тиамина крайне низка из-за того, что они разрушаются в кишечнике тиаминазами. При увеличении дозы водорастворимого тиамина возникает эффект «насыщения», когда, несмотря на повышение дозы, его концентрация в крови существенно не увеличивается, что связано с блокированием его переноса из кишечника в кровь. Бенфотиамин (жирорастворимая форма тиамина), проникающий в организм по механизму пассивной дозозависимой диффузии, имеет практически 100% биодоступность. Он не разрушается тиаминазами кишечника, что позволяет достичь максимального эффекта при его применении. Препарат Мильгамма® в таблетках содержит 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина. Стандартным лечебным курсом является прием 3 таблеток в сутки в течение 2-3 мес.

Резюмируя имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные о патогенетическом действии и клинической эффективности различных групп препаратов в лечении нейропатической боли, можно сделать заключение о прекрасных перспективах их комбинированного применения. С этой целью в Украине при поддержке немецкой фармацевтической компании «Верваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ» проводится исследование «ЦЕЛЬ» – Всеукраинское многоцентровое исследование эффективности и безопасности терапии нейропатической боли бенфотиамином в сочетании с витаминами группы В и габапентином. В нем принимают участие клиники большинства областей Украины. На данный момент получены первые результаты исследований, которые были проведены в таких центрах: Волынская областная больница (В.П. Яшан, заведующий отделением общей неврологии и вертебрологии), Вышгородская центральная районная больница (М.В. Аносова, эндокринолог); Центр вертебрологии «Медэкспресс» г. Ворзель (А.И. Шуст, невролог); Житомирская областная больница (Т.С. Савченко, заведующий отделением неврологии, главный областной невролог; Г.В. Лукащук, невролог; В.В. Прищепа, невролог; Д.В. Проданюк, невролог); областная больница г. Ровно (А.Д. Гринчук, заведующий отделением неврологии, главный областной невролог), Судово-Вишнянская коммунальная больница (С.П. Кущ, невролог), Ровенская городская больница (Н.Н. Цыплинская, заведующая отделением общей неврологии), Ровенская городская поликлиника № 2 (Л.И. Болкун, невролог); Полтавская городская больница (Е.В. Побуховская, заведующая отделением неврологии); Черкасская городская поликлиника № 5 (Н.А. Хрипкова); Черниговская городская поликлиника (Л.В. Шейна, невролог).

Методы исследования

В исследование «ЦЕЛЬ» были включены мужчины и женщины в возрасте от 30 до 75 лет (520 пациентов), имеющие нейропатическую боль различной этиологии. Критериями включения были возраст от 18 до 80 лет, подтверждение нейропатического типа боли по опроснику DN4, интенсивность боли не менее 5 баллов по визуальной аналоговой шкале, продолжительность болевого синдрома не менее 3 мес.

Критерии исключения: тяжелые сопутствующие заболевания сердца, печени и почек, поражение сосудов ног, вызывающее перемежающуюся хромоту или язвы стоп, психиатрические, психологические или поведенческие нарушения, влияющие на адекватность реакций пациента в рамках исследования, прием антидепрессантов, антиконвульсантов, наркотических

аналгетиков, витаминов группы В за последние 2 нед, противопоказания к назначению препаратов габапентина, а также инъекционных и таблетированных форм витаминов группы В. При обследовании больных перед началом и в ходе исследования использовали следующие методы: опросник DN4 для оценки достоверности нейропатического болевого синдрома, ВАШ, оценка побочных эффектов, клинические анализы крови, мочи, биохимические анализы.

Терапия препаратом Габагамма® проводилась по следующей схеме: в 1-й день назначали препарат в дозе 300 мг вечером. На 2-й день дозу увеличивали до 600 мг/сут – по 300 мг утром и вечером. На 3-й день доза возрастала до 900 мг/сут – по 300 мг 3 раза в сутки. В дальнейшем, если требовалось, проводилось увеличение суточной дозы в пределах от 900 до 1200 мг, которую разделяли на три приема. Инъекции препарата Мильгамма® по 2 мл внутримышечно 10 дней использовались одновременно с пероральным приемом препарата Мильгамма® таблетки – по 1 таблетке 1 раз в сутки, содержащего липофильную форму тиамина – бенфотиамин, в течение 1 мес.

На протяжении всего лечения препаратами Мильгамма® и Габагамма® проводился анализ интенсивности болевого синдрома по ВАШ (фоновый визит, 10-й, 30-й дни терапии); анкетирование с помощью опросника DN4, клинические анализы крови, мочи, биохимические анализы проводились до и после лечения. Во время каждого визита оценивались побочные эффекты.

Результаты исследования

В результате проведенного исследования было отмечено статистически достоверное ($p<0,01$) уменьшение выраженности болевого синдрома под влиянием назначения комплексного применения препаратов Габагамма® и Мильгамма® при лечении нейропатической боли различной этиологии. Так, проведенный расчет показателя интенсивности боли по шкале ВАШ показал, что исходный средний показатель до начала терапии составил 8±1,3 балла. Достоверное снижение боли отмечалось уже через 10 дней лечения, а в дальнейшем к 30-му дню интенсивность боли уменьшилась на 75%. Суммарный балл по опроснику DN4 к концу терапии составил 4,8±0,5, что достоверно ниже, чем до начала лечения 7,3±1,1($p<0,01$). По данным лабораторных методов исследования, достоверные изменения показателей до и после лечения не получены.

Обсуждение

Открытие и изучение патофизиологических механизмов позволило разработать новые подходы фармакотерапии нейропатической боли. Современная рациональная полифармакотерапия этого типа боли основана на целенаправленном применении препаратов, воздействующих на конкретный механизм боли. К таким препаратам относятся опиоиды, антидепрессанты, лидокаин и антиконвульсанты. Несмотря на имеющиеся данные о положительном ответе постоянной боли на антиконвульсанты, они дают более выраженный эффект при острой и пароксизмальной боли, поэтому дальнейшее изучение антиконвульсантов нового поколения было вполне оправдано. В конце 90-х годов прошлого столетия в практику вошел антиконвульсант габапентин, что открыло новые возможности лечения нейропатической боли. Считается, что обезболивающий эффект габапентина обусловлен главным образом блокированием альфа-2-дельта-субъединицы кальциевых каналов мембран ноцицептивных нейронов, что приводит к снижению высвобождения медиаторов боли (глутамат, норадреналин и субстанция Р) в задних рогах спинного мозга и нарушает передачу болевого сигнала в центральную нервную систему. Сегодня очевидна необходимость проведения дальнейших исследований габапентина с целью расширения возможностей выявления оптимально эффективных сочетаний с другими лекарственными препаратами, подбора доз и наиболее безопасных комбинаций, а также для оценки фармакоэкономических аспектов терапии. Большая доказательная база экспериментальных и клинических исследований действия витаминов группы В при ноцицептивных и нейропатических болях, доказанный отчетливый антиноцицептивный эффект объясняет цели и задачи нашего исследования.

Проведенное нами исследование эффективности и безопасности комплексного применения препаратов Габагамма® и Мильгамма® при лечении нейропатической боли различной этиологии показало достоверный обезболивающий эффект, который отмечался уже через 10 дней терапии, а к концу первого месяца интенсивность боли уменьшалась на 75%. В результате проведенной терапии получено высокодостоверное уменьшение представленности всех главных дескрипторов нейропатической боли. В наибольшей степени уменьшилось ощущение жжения, которое присутствовало практически у всех исследованных больных; отмечено исчезновение аллодинии – одного из самых неприятных симптомов нейропатической боли. Следует отметить хорошую переносимость препаратов (ни один пациент не был исключен из исследования из-за побочных действий лекарственных средств). Применение препаратов Габагамма® и Мильгамма® на протяжении 1 мес не привело к изменению основных биохимических показателей крови.

Выводы

Следует особо подчеркнуть, что представленная в исследовании «ЦЕЛЬ» рациональная полифармакотерапия нейропатической боли не противопоставляется метаболической, антиоксидантной, сосудистой терапии и другим видам лечения, направленным на улучшение кровоснабжения, трофики и энергетики нервных клеток у больных. Напротив, терапия боли может быть наиболее успешной на фоне проведения адекватных лечебных мероприятий. В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности комплексного применения препаратов Габагамма® и Мильгамма® при лечении нейропатической боли различной этиологии. Учитывая хорошую эффективность и переносимость этих лекарственных средств, можно рекомендовать представленную выше схему для использования в качестве более успешного лечения нейропатической боли.

Список литературы находится в редакции.