

Ведение хронической боли: обоснования применения и возможности комбинированной фармакотерапии

Хроническая боль (ХБ) – одно из наиболее часто встречающихся неврологических заболеваний, поражающее, по разным данным, 20–30% населения. Ведение больных с ХБ должно быть мультидисциплинарным, и неотъемлемой его составляющей остается фармакотерапия. Тем не менее современные препараты, применяющиеся для контроля боли, обладают ограниченной эффективностью и дозозамещающими побочными эффектами. Для того чтобы уменьшить эти ограничения, разрабатываются схемы комбинированной терапии. В частности, комбинированная фармакотерапия широко используется в лечении острой послеоперационной боли. Сочетанное назначение препаратов разных групп научно обосновано и давно применяется при таких заболеваниях, как бронхиальная астма, артериальная гипертензия, злокачественные новообразования и др., в то время как при ХБ комбинированная фармакотерапия является относительно новым подходом. О его перспективности свидетельствует публикация в авторитетном журнале *Lancet Neurology* (I. Gilron, T.S. Jensen, A.H. Dickenson, 2013).

Патофизиология хронической боли

Ноцицепция (совокупность процессов восприятия, передачи и центральной обработки болевых сигналов) является важной системой, предупреждающей организм о повреждениях тканей. Боль передается специализированными периферическими рецепторами с высоким порогом возбуждения, в результате чего возникает характерная эмоциональная реакция, заставляющая избегать вредных стимулов. Острая боль возникает только в присутствии болевого стимула и быстро проходит после окончания его воздействия. В то же время ХБ по современным представлениям не играет какой-либо положительной роли для организма. ХБ – состояние повышенной активности ноцицептивной системы, поддерживающейся вследствие постоянной стимуляции периферических нервов или в результате патологической стимуляции определенных отделов центральной нервной системы (ЦНС), отвечающих за модуляцию болевых сигналов. ХБ принято подразделять на три типа: воспалительная (например, при остеоартрите), нейропатическая (постгерпетическая невралгия), идиопатическая (фибромиалгия) боль. Такое разделение обусловлено различными патофизиологическими механизмами и заболеваниями, при которых возникает ХБ. Кроме того, нейропатическую боль классифицируют в зависимости от локализации и вызвавшего ее заболевания.

Воспалительная боль представляет собой ответ на повреждение ткани и сопровождается нейрогенным воспалением. Она возникает в результате высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как простагландин и брадикинин, которые снижают порог возбуждения ноцицепторов, иннервирующих ткань, с последующей гиперактивацией нейронов ЦНС. Эти процессы развиваются в течение минут, однако боль может персистировать значительно дольше – на протяжении часов и дней. Постепенно, по мере уменьшения воспаления и заживления тканей чувствительность ноцицепторов восстанавливается. При хронических воспалительных процессах сигнальные пути, передающие болевые стимулы, как правило, не повреждаются, но находятся в состоянии повышенной чувствительности. При этом обычно присутствуют классические признаки воспаления: покраснение, отек и повышение локальной температуры. Боль заставляет избегать движений и воздействий на поврежденную область, способствуя выздоровлению.

Нейропатическая боль возникает в результате повреждения или заболеваний, затрагивающих периферические нервы или сенсорные пути спинного или головного мозга. Повреждение нервной ткани приводит к потере

чувствительности в области, которая иннервируется пораженными нервами или является проекцией пораженных структур ЦНС. Это важный признак, помогающий дифференцировать воспалительную и нейропатическую боль.

Идиопатическая боль, или боль неизвестного происхождения, возникает при таких заболеваниях, как фибромиалгия, при которых патофизиологические механизмы боли до конца не ясны. Чтобы признать боль идиопатической, необходимо исключить воспаление, повреждение нервов, психические заболевания. Характерной особенностью такой боли является локальное или генерализованное повышение чувствительности к патологическим и нормальным стимулам.

Следует понимать, что подразделение боли на типы является в некоторой степени условным. Пациенты могут предъявлять жалобы на разнообразные болевые ощущения, не обязательно связанные с исключительно воспалительной или нейропатической причиной. Кроме того, при многих заболеваниях, например при боли в нижней части спины, в развитии ХБ могут быть задействованы как воспалительный, так и нейропатический компоненты.

Общие вопросы фармакотерапии хронической боли

Главная цель лечения – обеспечить клинически значимое и стойкое облегчение боли при минимальных и обратимых побочных эффектах. По данным клинических исследований, клинически значимым является уменьшение боли не менее чем на 30% (оценивается с помощью опросников LANNS, painDETECT, визуально-аналоговой шкалы – ВАШ – и др.). Однако в некоторых случаях значимым может быть и менее выраженное уменьшение боли при условии, что побочные эффекты минимальны или отсутствуют. ХБ часто сопровождается депрессией, тревожным расстройством и нарушениями сна, поэтому предпочтительно использовать препараты, которые одновременно с обезболиванием устраняют эти симптомы. В то же время избыточное подавление ЦНС может нарушать повседневное функционирование пациента и его способность воспринимать физические нагрузки, которые при некоторых заболеваниях являются необходимым компонентом программы реабилитации.

В таблице представлены современные рекомендации по фармакотерапии ХБ, не связанной с злокачественными новообразованиями. ХБ обычно характеризуется повышенной чувствительностью и повышенным ответом на вредные стимулы (гипералгезия), а также появлением боли в ответ на нормальные стимулы (аллодиния). Такую повышенную сенсорную возбудимость можно подавить

с помощью анальгетиков, в том числе таких препаратов, как антиконвульсанты, антидепрессанты и опиоиды. Эти препараты проявляют свой эффект путем воздействия, соответственно, на натриевые/кальциевые каналы, механизмы захвата моноаминов и G-протеинсвязанные рецепторы, широко представленные в периферических, спинальных, стволовых, лимбических и кортикальных структурах нервной системы. В результате среди побочных эффектов вышеуказанных препаратов могут присутствовать такие признаки подавления ЦНС, как седация, головокружение и нарушения памяти. Однако при комбинировании препаратов с аддитивными анальгетическими, но не побочными эффектами существует возможность применять их в более низких дозах и таким образом уменьшить вероятность нежелательных реакций.

Комбинированная фармакотерапия хронической боли

Применение одного лекарственного препарата обеспечивает по крайней мере умеренное облегчение боли всего у трети пациентов с ХБ. По этой причине большинство больных одновременно принимают два и более анальгетика. В ряде исследований было установлено, что определенные комбинации препаратов не обеспечивают дополнительного обезболивающего эффекта и при этом повышают частоту побочных реакций. Например, при поясничной радикулопатии монотерапия нортриптилином или морфином не оказывает эффекта, при этом комбинация этих препаратов не увеличивает эффективность лечения. При фантомной боли в конечности кетамин и кальцитонин не эффективнее, чем кетамин в монотерапии. При постгерпетической невралгии комбинация флувенасина и амитриптилина не обеспечивает дополнительной анальгезии по сравнению с амитриптилином в монотерапии, но увеличивает седацию. Эти и другие примеры свидетельствуют о необходимости проведения расширенных исследований по оценке эффективности комбинированной фармакотерапии ХБ с целью идентификации рациональных сочетаний препаратов.

Добавление второго анальгетика к препарату, проявляющему субоптимальное действие, может иметь ряд эффектов. Во-первых, может улучшаться обезболивание благодаря тому, что новый препарат дополняет или потенцирует действие первого. Во-вторых, может улучшаться профиль побочных эффектов вследствие того, что новый препарат действует антагонистически в отношении ранее назначенного анальгетика (например, добавление стимулятора центральной нервной системы к опиоиду) или же комбинация обеспечивает максимальную анальгезию в более низких дозах, при которых побочные эффекты проявляются меньше. В-третьих, при комбинированной терапии могут уменьшаться другие симптомы, связанные с ХБ (нарушения сна, депрессия, тревожность и т.д.), – например, добавление седативного антидепрессанта, принимаемого перед сном, к нестероидному противовоспалительному препарату (НПВП). Еще одним обоснованием для комбинированной фармакотерапии ХБ является воздействие на различные механизмы боли, что имеет место при большинстве хронических болевых синдромов, в частности при боли в нижней части спины, включающей воспалительный и нейропатический компоненты.

Для достижения максимальной клинической эффективности комбинированной фармакотерапии следует искать золотую середину между ожидаемой пользой и потенциальными неблагоприятными взаимодействиями одновременно принимаемых препаратов. Учитывая ограниченную эффективность и переносимость имеющихся агентов с обезболивающей активностью, наиболее рациональным и логичным подходом будет комбинирование наиболее эффективных и безопасных препаратов. Кроме того, необходимо учитывать фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия компонентов комбинаций.

В целях получения идеальной комбинации следует сочетать препараты:

- обладающие максимальной эффективностью и безопасностью;
- не вступающие в лекарственные взаимодействия друг с другом и с другими наиболее часто применяемыми лекарственными средствами;
- имеющие разные профили побочных эффектов (то есть не вызывающие одинаковых побочных эффектов);
- обладающие различными механизмами действия и точкой приложения.

Продолжение на стр. 6.

Таблица. Лекарственные препараты, рекомендованные и не рекомендованные для системной терапии хронической боли, не связанной с злокачественными новообразованиями (Gilron J. et al., 2013)

	Препараты 1-й и 2-й линии терапии	Препараты резерва	Не рекомендуются
Нейропатическая боль	1-я линия: трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, антиконвульсанты (прегабалин, габапентин) 2-я линия: трамадол, опиоиды	Мемантин, мексилетин, бупропион, циталопрам, пароксетин, ламотриджин, карбамазепин, топирамат, вальпроевая кислота, декстрометорфан	
Боль при остеоартрите коленного и тазобедренного сустава	Парацетамол, НПВП, трамадол		Опиоиды, хондроитинсульфат, глюкозамин, дулоксетин
Фибромиалгия	Миорелаксанты, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трамадол, антиконвульсанты (прегабалин, габапентин)		
Боль в нижней части спины	Парацетамол, НПВП, селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) (целекоксиб), миорелаксанты, трамадол	Опиоиды, антидепрессанты, антиконвульсанты	Системные кортикостероиды, бензодиазепины

Ведение хронической боли: обоснования применения и возможности комбинированной фармакотерапии

Продолжение. Начало на стр. 5.

Безопасность

Для того чтобы обеспечить безопасность лечения, прежде всего следует избегать неблагоприятных лекарственных взаимодействий. В многочисленных сообщениях, описывающих отдельные клинические случаи, были получены указания на то, что комбинирование ингибиторов обратного захвата серотонина (антидепрессанты амитриптилин, дезипрамин, дулоксетин и др.) с другими анальгетиками, также блокирующими обратный захват серотонина (например, трамадол), может повышать риск развития серотонинового синдрома – потенциально фатального состояния, проявляющегося изменениями психического статуса, гиперактивностью автономной нервной системы и нейромышечной дисфункцией. Другой значимой проблемой является удлинение интервала QT на электрокардиограмме, этот побочный эффект характерен, в частности, для метадона, трициклических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Сочетанное применение этих препаратов может повышать риск торсадов (torsades de pointes) – фатальной сердечной аритмии (Naanraa M.L. et al., 2010). Еще одним клинически значимым взаимодействием является повышенный риск гастроинтестинальных кровотечений при комбинировании НПВП с антидепрессантами, такими как амитриптилин или венлафаксин (Naanraa M.L. et al., 2010).

Оптимизация терапевтического профиля

Оптимальное сочетание двух эффективных анальгетиков, проявляющих взаимодополняющее обезболивающее действие и имеющих в высокой степени различающиеся профили побочных эффектов, позволяет достичь максимальной эффективности при минимальных неблагоприятных реакциях. Метаанализ исследований, включивших пациентов с послеоперационной болью, показал, что добавление к опиоидам НПВП позволяет повысить анальгетический эффект и одновременно снизить частоту и выраженность седации, тошноты и рвоты, что, очевидно, обусловлено уменьшением доз опиоидов. Однако многие заболевания, сопровождающиеся нейропатической болью, отвечают в основном на препараты с депрессивным действием на ЦНС – антидепрессанты, антиконвульсанты и опиоиды. Поэтому при комбинировании данных препаратов аддитивными могут быть не только обезболивающий, но и побочные эффекты. Тем не менее в ряде исследований было продемонстрировано, что некоторые комбинации двух анальгетиков – депрессантов ЦНС имеют благоприятное соотношение пользы и риска.

В рандомизированном исследовании I. Gilron и соавт. (2005) сравнивались максимально переносимые дозы габапентина, морфина и их комбинация у пациентов с нейропатической болью. Предполагалось, что побочные эффекты со стороны ЦНС, свойственные как габапентину, так и морфину (например, седация), будут аддитивными. Однако этого не произошло, вероятно, благодаря тому, что при появлении побочных эффектов титрация доз препаратов прекращалась. Следует отметить, что при комбинированном лечении частота нежелательных реакций со стороны ЦНС была такой же, как и при монотерапии, однако максимальные переносимые дозы были значительно ниже, что неудивительно, учитывая наложение побочных эффектов. Но даже при назначении более низких максимальных переносимых доз в случае комбинированной терапии обезболивающий эффект был значительно сильнее, чем при использовании габапентина или морфина как монопрепаратов.

В схожем по дизайну исследовании оценивали эффективность и безопасность комбинации габапентина и нортриптилина (I. Gilron et al., 2009). По частоте побочных эффектов группы комбинированного лечения и монотерапии не различались, притом что максимальные переносимые дозы нортриптилина и габапентина были значительно ниже при их сочетанном назначении. По сравнению с монотерапией комбинированное лечение не только оказывало более выраженный обезболивающий эффект, но и улучшало сон.

Очевидно, что более низкие максимальные переносимые дозы при комбинированной терапии объясняются наложением побочных эффектов со стороны ЦНС. Однако как объяснить тот факт, что назначение двух препаратов эффективнее уменьшает боль без параллельного повышения частоты нежелательных реакций? Согласно одной из гипотез механизмы анальгезии морфина, нортриптилина и габапентина действуют на периферическом, спинальном и супраспинальном уровнях, в то время как седативный эффект развивается преимущественно в результате воздействия на супраспинальные точки приложения. Таким образом,

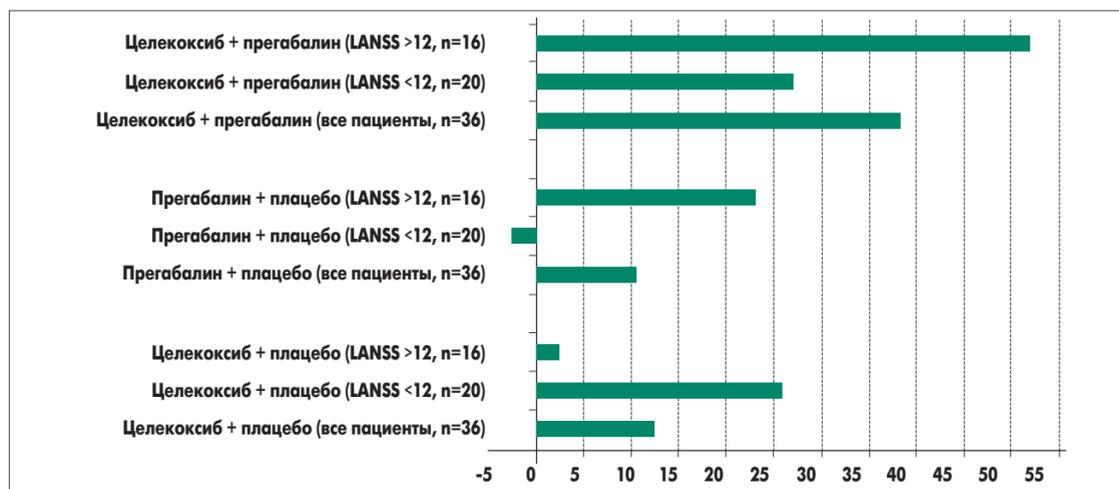


Рис. 1. Снижение боли (в % по ВАШ) в конце каждого 4-недельного курса терапии: средняя оценка ВАШ в конце лечения / средняя исходная оценка ВАШ (Romano C.L. et al., 2009)

аддитивность анальгезии проявляется значительно сильнее, чем аддитивность седативного эффекта.

В многоцентровом двойном слепом исследовании пациентов с болевой диабетической нейропатией (n=804), не ответивших на прегабалин 300 мг/сут или дулоксетин 60 мг/сут, рандомизировали для получения комбинированной терапии прегабалином/дулоксетином 300/60 мг/сут или монотерапии этими препаратами в более высоких дозах (600 и 120 мг/сут соответственно). Несмотря на то что по первичной конечной точке группы не различались, все вторичные конечные точки были лучше в группе комбинированной терапии при сопоставимом профиле безопасности (Tefsaye S. et al., 2013).

Доказательная база

Последние исследования, в которых изучался характер назначения фармакотерапии при различных заболеваниях, ассоциированных с болью, свидетельствуют о том, что примерно половина пациентов с ХБ одновременно принимают не менее двух анальгетиков. Часто применяются такие комбинации, как парацетамол + опиоид, парацетамол + трамадол, НПВП + опиоид, мышечный релаксант + опиоид, антидепрессант + антиконвульсант, антидепрессант + опиоид, антиконвульсант + опиоид. Тем не менее доказательная база, которая бы обосновывала применение таких комбинаций, на сегодня ограничена.

Кокрановский обзор фармакотерапии нейропатической боли, проведенный в 2012 г. L.E. Charatto и соавт., включил 21 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ). Комбинации опиоида с габапентином или прегабалином изучались в 4 РКИ (n=578), комбинации флуфеназина с трициклическим антидепрессантом – в 3 РКИ (n=90), комбинации опиоидов с трициклическим антидепрессантом – в 2 РКИ (n=77), габапентин с нортриптилином – в 1 РКИ (n=56). В остальных 11 РКИ оценивались другие комбинации препаратов. Авторы метаанализа пришли к заключению, что во многих РКИ с высоким методологическим качеством было продемонстрировано преимущество комбинированной терапии двумя препаратами по сравнению с монотерапией. Однако недостаточное количество исследований для конкретных комбинаций не позволяет сделать окончательные рекомендации при нейропатической боли.

Другой Кокрановский обзор (2011) охватил 23 исследования комбинированной фармакотерапии при воспалительном артрите. Комбинации НПВП с антипиретическим анальгетиком (парацетамолом или бенорилатом) сравнивались с монотерапией НПВП в 12 исследованиях, комбинации двух различных НПВП с монотерапией НПВП – в 5 исследованиях. В остальных 6 исследованиях оценивали другие сочетания препаратов. Вследствие того что все включенные в обзор рандомизированные исследования имели высокую вероятность систематической ошибки, авторы сделали вывод об отсутствии доказательств, достаточных для того, чтобы рекомендовать применение комбинированной терапии при воспалительном артрите. Тем не менее следует отметить, что в большинстве исследований, вошедших в метаанализ, комбинация препаратов сравнивалась только с одним из ее компонентов в монотерапии, вследствие чего трудно установить относительный вклад каждого компонента в общий обезболивающий эффект.

Для других состояний, ассоциированных с болью, доказательная база комбинированной фармакотерапии еще меньше. При остеоартрите систематические обзоры не

проводились, а в немногочисленных исследованиях изучалась преимущественно комбинация парацетамола с НПВП. Другие фиксированные комбинации, в частности парацетамол + опиоид и парацетамол + трамадол, с монотерапией одним из их компонентов не сравнивались. Учитывая недостаточный объем доказательств, в руководстве по ведению остеоартрита коленного и тазобедренного суставов Американской ревматологической коллегии (ACR, 2012) рекомендуется использовать парацетамол, НПВП или трамадол в монотерапии.

В недавно проведенный систематический обзор хронической боли в спине вошли четыре двойных слепых исследования (Romano C.L. et al., 2012). В двух из них фиксированную комбинацию парацетамола и трамадола сравнивали только с плацебо. В исследовании Romano C.L. и соавт., 2009 комбинация прегабалина и целекоксиба уменьшала интенсивность хронической боли в спине на 38,2%, в то время как монотерапия прегабалином уменьшала боль на 10,4%, а целекоксибом – на 12,4% (рис. 1). Эффективность лечения боли в спине во многом зависела от представленности в клинической картине нейропатического компонента боли, который выявляли и оценивали с помощью диагностического опросника LANSS. У пациентов с выраженным нейропатическим компонентом боли (LANSS >12 баллов) максимальное уменьшение боли по сравнению с исходным периодом (на 51,8%) удалось получить только при использовании комбинации прегабалина и целекоксиба.

Практические подходы к назначению комбинированной фармакотерапии

С клинической точки зрения можно выделить два различных подхода к комбинированной фармакотерапии: назначение двух препаратов одновременно или последовательно.

Последовательное назначение препаратов нацелено на повышение безопасности лечения путем минимизации полипрагмазии. Лечение начинают с одного препарата (препарата А). При хорошей переносимости и достаточной обезболивающей эффективности прием препарата А можно продолжать в монотерапии, периодически повторно оценивая эффективность и безопасность. Если препарат А вызывает неприемлемые побочные эффекты или недостаточно эффективен, его следует отменить и назначить другой препарат (препарат Б). В случае когда препарат А хорошо переносится, но обеспечивает неполное обезболивание, к нему добавляют препарат Б. Если оба препарата оказывают депрессивное действие на ЦНС (например, антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды), дозу препарата А титруют до максимальной переносимой. Однако в этой ситуации доза препарата А, как правило, настолько приближается к границе переносимости, что титрация дозы препарата Б может затрудняться побочными эффектами препарата А, возникающими вследствие аддитивной токсичности. В противоположность этому одновременное назначение на старте терапии препарата А и препарата Б в более низких дозах с последующей их титрацией до максимальных переносимых уже позволяет достигать более сбалансированных дозировок обоих препаратов.

Список литературы находится в редакции.

Напечатано при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

Подготовил **Алексей Терещенко**

