Фармакотерапия боли

 В связи с разнообразием механизмов возникновения боли, лечение каждого пациента должно быть индивидуализировано с учетом заболевания, явившегося причиной боли, а также клинических особенностей самого болевого синдрома. Кроме того, следует принимать во внимание огромное множество факторов, таких как: общее состояние пациента, наличие сопутствующих заболеваний (например, наличие сопутствующей депрессии или наркомании/токсикомании, заболеваний печени и почек и т.д.), безуспешность/успешность предшествующей терапии, а также доступность препаратов в аптеке или больнице.

При разработке индивидуального подхода к лекарственному лечению, помимо непосредственного анальгетического эффекта должны быть учтены другие положительные эффекты выбранного препарата (например, уменьшение тревоги, депрессии, улучшение сна, настроения и качества жизни), а также такие факторы, как его переносимость и возможность развития серьезных нежелательных явлений.

На сегодняшний день для лечения боли предлагаются самые разнообразные средства: наркотические и ненаркотические аналгетики, нестероидные противовоспалительные средства, местные анестетики, антиконвульсанты и адъювантные средства (антидепрессанты, транквилизаторы, мышечные релаксанты). Особо следует отметить специфические противомигренозные средства – триптаны. Современная стратегия фармакологического лечения острых и хронических болевых синдромов предполагает комплексный и ступенчатый подход – постепенное повышение активности назначаемых лекарственных средств и их комбинированное использование по мере увеличения интенсивности боли.

НПВП при лечении болевых синдромов

 Нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) относят к группе неопиатных анальгетиков, которые применяются для лечения боли слабой и умеренной интенсивности. НПВП не вызывают эйфории, зависимости, угнетения дыхания, обстипации, свойственных для наркотических анальгетиков. В случаях болевых синдромов, вызванных воспалением этот класс препаратов не уступает по эффективности опиатным анальгетикам, а при необходимости они могут применяться одновременно, потенцируя эффект друг друга. Показаниями для назначения НПВП являются болевые синдромы различного генеза, такие как: послеоперационная боль, спондилогенная суставная и мышечная боль, артриты (включая подагру), онкологическая боль, кардиалгии, головная боль, дисменорея, почечная и печеночная колики и др.

 На российском рынке существует широкий спектр различных НПВП, он насчитывает 15 наименований: ацеклофенак, диклофенак, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам, мелоксикам, метамизол, напроксен, нимесулид, пироксикам, теноксикам, фенилбутазон, флубипрофен, целекоксиб и эторикоксиб.

Механизмы анальгетического действия, лекарственные формы, фармакокинетика

 Болеутоляющий эффект НПВП обусловлен подавлением синтеза простагландинов как в очаге повреждения, так и в ЦНС. НПВП уменьшают сенсибилизацию периферических ноцицепторов к алгогенному действию гистамина, серотонина и кининов и повышают порог активации натриевых каналов сенсорных нейронов, предупреждая сенситизацию последних при повторяющихся ноцицептивных стимулах. В ЦНС неопиатные анальгетики усиливают нисходящие тормозные адренергические и серотонинергические влияния на нейроны задних рогов спинного мозга, которые участвуют в передаче болевого (ноцицептивного) стимула.

 НПВП могут применяться ректально или местно (в гелях и мазях). Большое количество этих средств выпускается в виде растворов для внутримышечного введения, а ряд препаратов и для внутривенного введения (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кетопрофен, лорноксикам). Наиболее частый и простой путь введения НПВП – прием внутрь в капсулах, драже или таблетках. Преимущества и ограничения различных путей введения НПВП представлены в таблице 1.

Таблица 1. Лекарственные формы и пути введения НПВП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Лекарственная форма | Наиболее частое применение | Преимущества | Ограничения/осторожности |
| Инъекции | острая выраженная боль | быстрое достижение эффекта, сильный «плацебо» эффект, возможность использования у больных, не способных глотать | не снижается риск развития системных побочных эффектов; «плацебо» эффект сильный могут возникать локальные осложнения в месте инъекции |
| Таблетки | наиболее частая форма при любых заболеваниях | удобство наличие таблеток пролонгированного действия | Иногда более медленное развитие эффекта по сравнению с инъекциями/суппозиториями |
| Суппозитории ректальные | лечение острой и хронической боли, купирование лихорадки | возможность использования у больных, не способных глотать.эффективны при сопутствующих тошноте и рвоте.быстрое достижение эффекта | не снижается риск развития системных побочных эффектов; при длительном использовании могут вызывать локальные НЭ со стороны прямой кишки (изъязвление, кровотечение) противопоказаны при проктите, геморрое |
| Локальные формы | в основном боль, связанная с повреждением мягких тканей (мышцы, связки), мелких суставов | минимальный риск системных побочных эффектов «плацебо» эффект | менее эффективны, чем системные формы НПВП; следует считать вспомогательным средством рекомендовано использовать одно действующее вещество НПВП для системного и местного применения |

Среди большого числа НПВП в качестве болеутоляющих средств традиционно используются метамизол, парацетамол, кеторолак, диклофенак натрия, ибупрофен и кетопрофен поскольку их болеутоляющее действие превосходит противовоспалительное и проявляется более быстро. Как анальгетики НПВП чаще назначаются однократно или небольшим курсом (3-7 дней) и анальгетические дозы обычно не отличаются от противовоспалительных. При слабом и умеренном болевом синдроме назначают аспирин, парацетамол, ибупрофен, анальгин. При умеренной и сильной острой боли или обострении хронической эффективны анальгин, диклофенак, кетопрофен и кеторолак вводимые парентерально. Эти же препараты используют для купирования послеоперационных болей и травмах.

 Многие НПВП выпускаются в форме гелей или мазей для наружного применения (индометацин, диклофенак, кетопрофен и др.); при таком применении значительно снижается системная биодоступность препаратов (до 5%) и замедляется абсорбция, но создается достаточно высокая концентрация в месте нанесения (в области воспаления) и одновременно снижается риск системных побочных эффектов из-за низкой концентрации в крови. Однако при наружном применении НПВП относительно высокие концентрации препаратов создаются в коже, тогда как в мышцах эти концентрации эквивалентны уровню, достигаемому при системном введении. Нанесенные на кожу в области суставов, НПВП достигают и синовиальной жидкости вследствие местного проникновения препарата или его попадания в системный кровоток. Имеются убедительные свидетельства эффективности лекарственных форм НПВП для наружного применения (гели, спреи, пластыри) при повреждениях опорно-двигательного аппарата, таких как растяжения, вывихи, тендиниты, а также при ревматических заболеваниях. При спондилогенных болях, остеоартрите и ревматоидном артрите местное применение НПВП дает весьма вариабельный и умеренный эффект.

 При хронической, как правило, ревматической, суставной боли, где противовоспалительное действие НПВП имеет первоочередное значение, а длительные курсы лечения предполагают максимальную гастроэнтерологическую безопасность могут использоваться целекоксиб, эторикоксиб нимесулид, мелоксикам. Сравнительная противовоспалительная активность НПВП не является определенной постоянной величиной, и зависит от патогенетического механизма повреждения, выраженности воспаления, методики оценки и индивидуальной чувствительности пациента. В эквивалентных терапевтических дозах на популяционном уровне все НПВП обладают сходной противовоспалительной активностью. Однако, на основе экспериментальных исследований и клинических наблюдений НПВП по выраженности противовоспалительного эффекта могут быть расположены в следующей последовательности: индометацин > диклофенак натрия > пироксикам = мелоксикам = целекоксиб > напроксен > кетопрофен > бутадион > ибупрофен > ацетилсалициловая кислота > метамизол > ацетаминофен (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика основных НПВП

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат\*  | Время достижения Cmax(ч) | Т50  (ч) | Разовая доза (г) | Максимальная суточная доза (г) | Режим назначения (раз в сутки) |
| Индометацин | 2 | 4,5-6 | 0,025-0,1 | 0,2 | 2-3 |
| Диклофенак | 0,5-1 | 2-3 | 0,025-0,05 | 0,15 | 3 |
| Мелоксикам | 5-6 | 20-22 | 0,0075-0,015 | 0,015 | 1 |
| Целекоксиб | 2-3 | 9-11 | 0,1-0,2 | 0,4 | 2 |
| Нимесулид | 1,5-2,5 | 2-5 | 0,1-0,2 | 0,4 | 2-3 |
| Напроксен | 1-2 | 13 | 0,25-0,5 | 1,0 | 2-3 |
| Кетопрофен | 0,5-1,5 | 2 | 0,05-0,1 | 0,3 | 2-3 |
| Кеторолак | 1 | 4-6 | 0,01-0,03 | 0,04 | 4 |
| Ибупрофен | 1-2 | 1-2 | 0,02 | 1,2 | 3-4 |
| Аспирин | 1-2 | 2-4 | 0,1-0,5-1,0 | 3,0-5,0 | 4-6 |
| Ацетаминофен | 0,5-1,5 | 2-3 | 0,5 | 4,0 | 4-6 |

• - препараты расположены в порядке убывания их противовоспалительной активности

 В последние годы созданы модифицированные формы известных НПВП с измененными физико-химическими, фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами, позволяющими обеспечить более быстрое, по сравнению с традиционными лекарственными формами, наступление эффективной аналгезии. Такими препаратами являются диклофенака калиевая соль (Вольтарен–рапид), ибупрофен в виде соли L-аргинина (Фаспик) и декскетопрофена трометамол (Дексалгин). Эти препараты рекомендованы для краткосрочного лечения головных болей, мигрени, почечной и печеночной колики, спортивных и профессиональных травматических болей, альгоменореи (табл 3).

Таблица 3. Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров "традиционных" и "модифицированных" форм НПВП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр |  Диклофенак |  Ибупрофен |  Кетопрофен |
| Na соль 50 мг(табл) | К соль 50 мг(саше) | L-аргинин (-) 200 мг | L-аргинин (+) 200 мг | S+R-изомер 25 мг | S–изомер 25 мг |
| Tmax (мин) | 120 | 20 | 60 | 20 | 60-120 | 30 |
| T½ (мин) | 60-120 | 60-120 | 120-180 | 60-120 | 90-120 | 240-360 |

Взаимодействие НПВП с другими лекарственными препаратами

 Совместное применение двух и более НПВП значительно повышает риск развития нежелательных явлений и не повышает эффективность лечения. Исключение составляет комбинация парацетамола с ацетилсалициловой кислотой, при которой суммирование обезболивающего действия не сопровождается усилением отрицательных влияний на ЖКТ. При одновременном назначении кортикостероидов и НПВП необходима особая осторожность, поскольку возрастает вероятность развития язвенных поражений пищеварительного тракта. Существует синергизм в болеутоляющем действии между НПВП и опиатными анальгетиками. В терминальных стадиях онкологических заболеваний применение НПВП позволяет уменьшить дозы опиатов и замедляет развитие толерантности. НПВП усиливают токсическое действие иммунодепрессантов (метотрексат, циклоспорин) на кроветворение, почки и печень.

 НПВП усиливают эффекты антитромбоцитарных средств и антикоагулянтов прямого и непрямого действия. Кроме того, НПВП способны вытеснять антикоагулянты непрямого действия из связи с белками плазмы, тем самым также усиливая их эффект.

 НПВП подавляют образование простагландинов в почках и уменьшают выведение натрия и воды, тем самым снижают эффективность и повышают нефротоксичность петлевых диуретиков. Сочетание индометацина с калийсберегающими диуретиками приводит к развитию гиперкалиемии. НПВП тормозят гипотензивное действие тиазидовых диуретиков, в свою очередь тиазидовые диуретики и фуросемид замедляют выделение салицилатов почками. Снижая почечную экскрецию натрия и воды и уменьшая выработку простациклина, НПВП тормозят также гипотензивное действие бета-адреноблокаторов и антагонистов ангиотензина-II. В свою очередь бета-адреноблокаторы уменьшают противовоспалитель-ный эффект салицилатов.

 Не следует применять НПВП одновременно с фторхинолонами (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин), так как возможны побочные эффекты со стороны ЦНС (головные боли, нарушения сна, тревога и даже депрессии и галлюцинации). Неприемлемой считается комбинация аминогликозидов с производными салицилатов или пиразолона. Сульфонамиды (целекоксиб) противопоказаны при выраженной аллергии на сульфаниламиды.

 НПВП в больших дозах вызывают сахаропонижающее действие, сочетание их с инсулином или пероральными антидиабетическими средствами может вызвать усиление гипогликемического эффекта. Они повышают чувствительность миокарда к сердечным гликозидам за счет снижения уровня калия в плазме и вытеснения гликозидов из связи с белками плазмы. Так же, за счет вытеснения из связи с белками плазмы, салицилаты повышают уровень свободных трициклических антидепрессантов и их эффект. Местные нежелательные эффекты ацетилсалициловой кислоты в желудке усиливаются под влиянием м-холиноблокаторов, которые замедляют ее эвакуацию в кишечник.

Побочные эффекты НПВП

 К наиболее частым этим побочным эффектам НПВП относятся поражения ЖКТ, нарушения функции почек, агрегации тромбоцитов и связанные с ними нарушения функций сердечно-сосудистой системы. Другие побочные эффекты встречаются значительно реже (табл. 4).

 Большинство НПВП являются кислотами, что определяет их высокое сродство к белкам и способность накапливаются в воспаленной ткани, в слизистой желудка, корковом слое почек, в крови и костном мозге. Благодаря этим свойствам развиваются не только лечебные, но и побочные эффекты НПВП. Эти реакции связаны, по-видимому с ингибированием ЦОГ-1, однако, даже у селективных ЦОГ-2-ингибиторов сохраняется вероятность ингибирования ЦОГ-1, поэтому в аннотациях для любых НПВП список противопоказаний примерно одинаковый.

Таблица 4. Побочные эффекты, отмечаемые при приеме НПВП

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Орган или система органов | Побочные эффекты, отмечаемые при приеме НПВП | Частота встречаемости(%%) |
| Желудочно-кишечный тракт | Тошнота, рвота, диарея, запор; эрозии и пептические язвы желудка и 12-перстной кишки; эзофагит; стриктуры; желудочно-кишечные кровотечения;Эрозии тонкого кишечника | 10-50 1-5 |
| Печень | Токсические поражения печени, гепатит, печеночная недостаточность | 1-5 |
| Почки | Нефропатия, нарушение клубочковой фильтрации и функций канальцев, задержка жидкости в организме, отеки, снижение выведения натрия под действием диуретиков, интерстициальный нефрит | 1-5 |
| Сердечно-сосудистая | Повышение АД, задержка жидкости и увеличение ОЦК | 1-5 |
| Кровь | Анемия, в т.ч. Кумбса; угнетение костного мозга – лейкопения и агранулоцитоз; нарушение агрегации тромбоцитов | Менее 1 |
| Центральная нервная система | Головная боль, спутанность сознания, галлюцинации, депрессии, тремор, шум в ушах, головокружение, токсическая амблиопия.Асептический менингит | 1-5 0,01 |
| Дыхания | Обострение бронхиальной астмы у пациентов с ринитом, носовыми полипами и крапивницей (синдром Видаля) | Менее 1 |
| Иммунная | Гиперчувствительность: крапивница, кожная сыпь, зуд, пневмонит | Менее 1 |
| Прочие | Ототоксичность, стоматит, васкулит, бесплодие, повреждение хрящевой ткани | Менее 1 |

Наиболее часто при применении НПВП наблюдаются поражения желудка и 12-перстной кишки. Выраженность НПВП-гастропатий колеблется от бессимптомного поражения слизистой, которое определяется только эндоскопически, до боли в желудке, изжоги, диспепсии и кровотечений из язв желудка и 12-перстной кишки. По способности вызывать осложнения со стороны ЖКТ отдельные НПВП можно расположить в следующей последовательности: индометацин ≥ пироксикам = кеторолак > напроксен > диклофенак > мелоксикам > ибупрофен > целекоксиб .

 Определены факторы риска для развития вызванных НПВП индуцированных гастроэнтеропатий:

 - одновременное лечение кортикостероидами или несколькими НПВП

 - язвенный анамнез

 - высокие дозы и большая продолжительность лечения НПВП

 - значительный возраст пациента (старше 65 лет)

 - алкоголизм

 - одновременный прием антикоагулянтов

 При наличии факторов риска перед назначением НПВП и через 1-3 месяца после начала лечения целесообразно проведение эндоскопического исследования (ФГДС). Вспомогательным методом служит исследование кала на скрытую кровь. У пожилых пациентов надо использовать наименее токсичные для желудка анальгетики, такие, как парацетамол, или применять НПВП в меньших дозах. Но при этом необходимо помнить, что парацетамол чаще, чем ибупрофен, вызывает смерть при передозировке вследствие фатальной гепатотоксичности. Тяжелые гепатотоксические последствия парацетамол может вызывать и в терапевтических дозах у лиц, злоупотребляющих алкоголем, ВИЧ-инфицированных или больных вирусным гепатитом. Поэтому и безопасный для желудка парацетамол требует разумного назначения.

 Назначение пациентам из группы риска селективных ингибиторов ЦОГ-2, таких как целекоксиб, более безопасно, чем применение других НПВП. Уменьшить явления диспепсии, возникающие при применении НПВП можно также с помощью анатцидов и блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов. Но эти средства не предупреждают тяжелых осложнений со стороны ЖКТ. Имеются доказательства, что только ингибиторы протонной помпы, например, омепразол уменьшить риск развития НПВП индуцированных гастропатий, но не энетеропатий. НПВП индуцированные энтеропатии значительно реже возникают при использовании целекоксиба. Ингибиторы протонной помпы целесообразно назначать и с профилактической целью пациентам с высоким риском НПВП-вызванной гастропатии или с осложнениями со стороны ЖКТ в анамнезе. Синтетический аналог PgE1 мизопростол, назначаемый профилактически на срок от 4 до 6 недель, не только уменьшает бессимптомные поражения ЖКТ, но способен на 40% снизить риск язвенных кровотечений. Однако, мизопростол иногда плохо переносится пациентами из-за появления диареи и абдоминальных болей. Его следует рекомендовать для профилактики только пациентам с высоким риском развития ЖКТ осложнений.

 В 2010 году были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования CONDOR, которое объективно доказало преимущество целекоксиба над неселективными НПВП и позволило дать четкий ответ на вопрос, что безопаснее в плане развития ЖКТ-осложнений – селективные НПВП или «традиционные» препараты в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП)?

 В ходе этого исследования 4481 больной с ревматоидным артритом или остеоартрозом, с наличием факторов риска НПВП-гастропатии (язвенный анамнез или возраст старше 60 лет), но при этом не инфицированные H.pylori, в течение 6-ти месяцев принимали целекоксиб 400 мг/сутки или диклофенак 150 мг/сутки + омепразол 20 мг. Согласно полученным данным, комбинация «традиционного» НПВП и ИПП отчетливо уступала по своей безопасности селективным НПВП. У пациентов, принимавших диклофенак плюс омепразол, желудочно-кишечные осложнения наблюдались в четыре раза чаще, чем у принимавших целекоксиб - 3.8% против 0.9%, соответственно.

 Результаты исследования CONDOR показали, что применение целекоксиба для терапии боли и воспаления при ревматоидном артрите вызывает меньше желудочно-кишечных осложнений (как гастропатий, так и энтеропатий), чем прием комбинации диклофенака с омепразолом.

 Поражение почек может развиваться как при назначении неселективных НПВП, так и селективных ингибиторов ЦОГ-2. В этих случаях наблюдаются периферические отеки, повышение артериального давления или утяжеление уже имеющейся гипертензии путем угнетения экскреции натрия и воды почками вследствие снижения выработки ренального простациклина. Более редкая форма почечной патологии, анальгетическая нефропатия, развивается на фоне длительного (10-20 лет) приема НПВП. Она обусловлена прогрессирующим некрозом сосочков почек и проявляется нарушением концентрационной функции почечных канальцев, а в финальной стадии – ХПН. Для предупреждения серьезных осложнений при приеме НПВП необходимо регулярно, каждые 6-12 месяцев исследовать функции почек (общий анализ мочи, уровень электролитов, креатинина и мочевины в плазме).

 В последние годы активно обсуждается повышенный риск церебральной и коронарной тромбоэмболии при использовании не только селективных ингибиторов ЦОГ-2, но и всего класса НПВП.

 Для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений сформулирована следующая стратегия применения НПВП (по Bennett JS. et al., 2005).

 Назначать НПВП преимущественно лицам с низким риском тромбоэмболических осложнений (например, не имеющим в анамнезе ишемической болезни сердца или инсульта; имеющим низкий уровень факторов риска сосудистых заболеваний).

 Вначале назначать препараты с наиболее низким риском тромбоэмболических осложнений (аспирин, ацетаминофен); если не удается адекватно подавить симптомы заболевания, перед тем, как перейти к терапии препаратами с более высоким риском тромбоэмболических осложнений, надо взвесить соотношение пользы и риска (относительная степень ЦОГ-2 селективности не может использоваться для оценки сравнительных рисков препаратов).

 Минимизировать курс лечения препаратами НПВП для уменьшения длительности рискованного периода.

 Назначать препараты в минимальных эффективных дозах, необходимых для подавления симптомов патологии.

 Если клиническая ситуация требует назначения НПВП пациентам с повышенным риском тромбоэмболических осложнений и/или на длительный период, добавлять в комбинацию аспирин до 100 мг/сут. Антитромбоцитарный эффект аспирина в низких дозах может быть полезен, но не обязательно полностью нейтрализует риск, вызванный другими НПВП. Если используется аспирин в комбинации с другими НПВП, необходимо помнить о назначении ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол и др.) для снижения риска желудочно-кишечных кровотечений. (По рекомендации Fosslien E. (2005), альтернативой комбинации НПВП и аспирина может служить назначение преимущественных, но не высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2, например, нимесулида или мелоксикама.)

 В период лечения препаратами НПВП наблюдать за пациентом, отслеживая возможное повышение артериального давления, развитие отеков, ухудшение почечной функции или развитие желудочно-кишечного кровотечения.

 Несмотря на известные и недавно выявленные побочные эффекты и риски, неселективные НПВП и селективные ЦОГ-2 ингибиторы остаются важными, а порой основными средствами лечения различных болевых синдромов. Оценивая безопасность НПВП, надо помнить, что такие факторы риска, как дистресс, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, табакокурение и повышенный вес порой гораздо более опасны для здоровья, чем назначение НПВП.

Комбинированные препараты для лечения боли

 Комбинированные препараты для лечения боли представляют собой в основном сочетания неопиодного анальгетика, НПВП или алколоида спорыньи с кофеином, кодеином или фенобарбиталом (Нурофен, Цитрамон, Пенталгин, Солпадеин, Каффетин, Саридон, Седальгин, Панадол и др.)

Кофеин является наиболее частым компонентом комбинированных препаратов. Во- первых, кофеин обладает самостоятельной анальгетической активностью. Механизм его анальгетического действия имеет центральный и афферентный компоненты. Центральный анальгетический эффект обусловлен активацией адренергических механизмов анальгезии, повышением настроения, индукцией положительного эмоционального состояния и уменьшением тягостного эмоционального компонента боли. Периферический собственный анальгетический и проаналгетический эффект реализуется за счет предупреждени высвобождения из мастоцитов факторов, стимулирующих нервные окончания и антагонистического проноцицептивного и провоспалительного эффекта аденозина. Кофеин потенцирует дейстивие анальгетиков и выступает в роли их адьюванта. Во-вторых, кофеин вызывает вазоконстрикцию, чрезмерно расширенных во время приступа церебральных сосудов.

Кодеин – опиоидный анальгетик с невысокой обезболивающей активностью, потенцирует действие ненаркотических анальгетиков, НПВП и обладает психостимулирующим действием.

Фенобарбитал относится к группе барбитуратов. Обладает анксиолитическим и миорелаксирущим действием.

Флупиртин

 Флупиртин (Катадолон) относится к анальгетикам центрального действия и является прототипом нового класса веществ - селективных активаторов нейрональных калиевых каналов. Не относится к опиоидам, не вызывает зависимости и привыкания. Флупиртин оказывает анальгезирующее, миорелаксирующее и нейропротекторное действие, основанное на непрямом антагонизме по отношению NMDA (N-метил-D-аспартат)-рецепторам, активации нисходящих механизмов модуляции боли и ГАМК-ергических процессов. Препарат показан для лечения острого и хронического болевого синдрома вследствие мышечного спазма и при злокачественных новообразованиях. К другим показаниям относятся: первичная альгодисменорея, головная боль напряжения, посттравматические боли, боли при травматологических/ортопедических операциях и вмешательствах. В то время как имеется широкий клинический опыт применения флупиртина для лечения боли, доказательные данные по его эффективности получены в ходе небольших клинических исследований.

 У взрослых препарат назначают по 100 мг (1 капсула) 3-4 раза в сутки с равным интервалом между приемами. При выраженном болевом синдроме назначают по 200 мг (2 капсулы) 3 раза/сут. Максимальная суточная доза - 600 мг (6 капсул).

 Наиболее частые побочные эффекты отмечаются в ЦНС: слабость в начале лечения, депрессия, нарушения сна, беспокойство, нервозность, тремор, головная боль, головокружение. Кроме того, возможны аллергические реакции и побочные эффекты со стороны ЖКТ.

 Учитывая, что флупиртин может ослаблять внимание и замедлять ответные реакции, рекомендуется во время лечения препаратом воздерживаться от вождения транспорта и занятий видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с тем, что флупиртин связывается с белками плазмы крови, следует принимать во внимание возможность лекарственных взаимодействий.

Миорелаксанты

 Миорелаксанты широко применяются в качестве средств для снятия болезненных спазмов мышц при органических неврологических заболеваниях и заболеваниях костно-мышечной системы. Кроме того, эти препараты обладают умеренными, не превосходящими НПВП, анальгетическими свойствами и исследованы в качестве обезболивающих средств в основном при острой боли. В последнее время стали появляться разрозненные данные об эффективности этих средств для симптоматического лечения фибромиалгии. К миорелаксантам центрального действия относятся: тизанидин, баклофен, толперизона гидрохлорид, флупиртин, бензодиазепины. Ботулинический токсин типа А обладает локальным действием.

 Баклофен (Баклосан) действует преимущественно на спинальном уровне, он связывается с пресинаптическими ГАМКв-рецепторами, приводя к уменьшению выделения глутамата и аспратата, что вызывает снижение мышечного тонуса и умеренное анальгезирующее действие. Начальная доза составляет 15 мг в сутки (в три приема), затем дозу увеличивают на 5 мг каждые 3 дня до получения желаемого эффекта, препарат принимают во время еды. Обычные дозы для лечения болезненного мышечного спазма 20-40 мг. Максимальная доза баклофена для взрослых составляет 60-75 мг в сутки (до 100 мг в условиях стационара). Побочные эффекты вследствие седативного и анксиолитического эффекта чаще проявляются сонливостью, головокружением, нарушением походки. Иногда возникают тошнота, запор, диарея, артериальная гипотония; требуется осторожность при лечении больных пожилого возраста.

 Тизанидин (Сирдалуд, Тизалуд, Тизанил) — агонист α-2 адренергических рецепторов. Механизм действия связан со стимулированием пресинаптических альфа2-адренорецепторов, что приводит к угнетению полисинаптической передачи возбуждения в спинном мозге, осуществляющей регуляцию тонуса скелетной мускулатуры. Тизанидин обладает также умеренным центральным анальгезирующим действием. Согласно данным небольших открытых исследований, тизанидин может быть умеренно эффективен в качестве анальгетика у пациентов с миофасциальной болью жевательных мышц, головной болью напряжения, другими видами мышечно–скелетной боли.

 При приеме внутрь максимальная концентрация тизанидина в крови достигается через 1-2 часа, прием пищи не влияет на его фармакокинетику. Начальная доза препарата составляет 6 мг в сутки в три приема, средняя терапевтическая доза -12 мг в сутки, максимальная доза - 24 мг в сутки. Увеличение дозы производят постепенно, на 6 мг с интервалами 3-7 дней. В качестве побочных эффектов отмечаются сонливость, головокружение, незначительное снижение артериального давления. Препарат может влиять также на быстроту психомоторных реакций. Во избежание синдрома "отмены" по окончании терапии дозу препарата снижают постепенно.

 Толперизон (Мидокалм) оказывает преимущественно центральное миорелаксирующее действие, кроме того, обладает умеренными центральными анальгезирующими и легкими сосудорасширяющими свойствами. Снижение мышечного тонуса при приеме препарата связывают с угнетающим влиянием на каудальную часть ретикулярной формации и подавлением спинно-мозговой рефлекторной активности.

 Помимо данных об эффективности толперизона при гипертонусе мышц, спастических состояниях и мышечной дистонии, опубликованы открытые исследования, подтверждающие его обезболивающую эффективность в качестве монотерапии или в комбинации при болях в спине, головной боли напряжения.

 Прием толперизона начинают со 150 мг в сутки (в 3 приема), постепенно увеличивая дозу до получения эффекта, у взрослых обычно до 300-450 мг в сутки. Для быстрого эффекта препарат вводится внутримышечно по 1 мл (100 мг) 1-2 раза в сутки или внутривенно, медленно по 1 мл один раз в сутки.

 Из побочных эффектов наиболее характерны: головная боль, снижение АД, тошнота, рвота, аллергические реакции. Препарат может оказывать влияние на быстроту психомоторных реакций.

Бензодиазепины обладают ГАМК-ергическим действием и облегчают ГАМК-ергическую передачу. Точка приложения их действия - прежде всего ретикулярная формация, бензодиазепины усиливают её тормозящее влияние на другие отделы ЦНС. Большое количество бензодиазепиновых рецепторов находится в лимбической системе (взаимодействием с ними связывают анксиолитический эффект препаратов), стволе и коре головного мозга (противосудорожное действие), спинном мозге (миорелаксирующее действие). Бензодиазепины могут быть использованы в терапии хронической боли, сопровождающейся тревогой в качестве анксиолитика и миорелаксанта. Ряд исследований продемонстрировал их эффективность в качестве монотерапии болевого синдрома. Общеизвестно, что главным ограничением для широкого применения этих препаратов, является риск возникновения привыкания.

Ботулинический токсин типа А исследовался у пациентов с болевой дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, хронической головной боли напряжения, с миофасциальными болевыми синдромами. Используется локальное введение препарата в область болезненных мышечных уплотнений, вследствие чего блокируется выделение ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе и происходит стойкая (до 3-6, иногда и до 12 месяцев) хемоденервация инъецированной мышцы. Предполагается действие токсина и на терминали чувствительных волокон различной модальности. В частности, это может объяснить быстрый анальгетический эффект локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А.

Местные анестетики

 К местным анестетикам относят лекарственные средства, которые временно подавляют возбудимость рецепторов и блокируют проведение болевого импульса по нервным волокнам.

 Механизм действия местных анестетиков связан с блокадой потенциал-зависимых натриевых каналов клеточных мембран чувствительных нервных волокон. Местные анестетики в неионизированной форме проникают через клеточную мембрану внутрь аксона и там ионизируются. Ионизированные молекулы вещества взаимодействуют со специфическими местами связывания на натриевых каналах с внутренней стороны мембраны и, блокируя натриевые каналы, препятствуют входу Na+ в клетку и деполяризации мембраны. В результате нарушается генерация потенциала действия и распространение болевых импульсов по нервному волокну. Действие местных анестетиков обратимо, т.е. после инактивации действующего вещества функция чувствительных нервных окончаний и нервных волокон полностью восстанавливается.

 В зависимости от способа применения местного анестетика различают терминальную анестезию (анестетик наносят на поверхность, где он блокирует окончания чувствительных нервов), инфильтрационную (раствором анестетика последовательно «пропитывают» кожу и более глубокие ткани), проводниковую (анестетик вводят по ходу нерва, вследствие чего возникает блок проведения возбуждения по нервным волокнам), эпидуральную и субарахноидальную анестезию.

 В современной анестезиологии применяется целый ряд синтетических местных анестетиков. К ним относятся бензокаин, прокаин, тримекаин, тетракаин, бумекаин, лидокаин. В последнее время созданы длительнодействующие местные анестетики (бупивакаин и др.). Учитывая системное действие, данные препараты абсолютно противопоказаны при кардиогенном шоке, слабости синусового узла, блокадах сердца (AV, внутрижелудочковой, синусно-предсердной), тяжелых заболеваниях печени, миастении и ряде других состояний.

 За рамками анестезиологической практики, в/м введение местных анестетиков широко распространено в виде лечебных блокад, хотя с позиций доказательной медицины эффективность данных способов лечения остается недостаточно очевидной. Наиболее частые области для блокад: паравертебральные и параартикулярные мышцы, связки, дугоотросчатые суставы, а также миотонически напряженные мышцы туловища и конечностей. Используются растворы новокаина (прокаина) (0,5-2 %), тримекаина (1-2%), лидокаина (1-2%). Возможно комбинирование местных анестетиков с глюкокортикоидами (например с 1-4 мг дексаметазона), с учетом побочных эффектов последних, а также витаминами: В1 (тиамина хлорид - 1 мл 2,5% или 5% раствора, тиамина бромид - 1 мл 3% или 6% раствора), В6 (пиридоксин - 5% 1 мл), В12 (цианокобаламин - 1 мл 0,02% или 0,05% раствора).

 Существует также целый ряд комбинаций с лидокаином (лидокаин+витамины группы В, лидокаин+толперизона гидрохлорид, лидокаин+дексаметазон) в виде готовых лекарственных форм для внутримышечного введения, показанных для лечения различных вертеброгенных, миогенных и суставных болевых синдромов.

 У пациентов с небольшой зоной болезненности можно использовать кремы, пластыри и гели с 5% содержанием лидокаина (или в комбинации с прилокаином). Поскольку при местном применении практически отсутствует системное действие, следует иметь в виду, что уменьшение боли напрямую зависит от площади обезболивания и длительности контакта препарата с пораженной областью (максимальное время аппликации до 5 часов). Из побочных эффектов наиболее часты местные.

Пластырь с 5% лидокаином (Версатис) выпускается в виде трансдермальной терапевтической системы и зарегистрирован в России для лечения болевого синдрома при вертеброгенных поражениях, миозита и постгерпетической невралгии. Механизм его действия аналогичен таковому в форме геля или мази. Применение Версатиса показало высокую степень эффективности при минимальном риске развития системных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. В месте наклеивания пластыря могут наблюдаться характерные нежелательные явления в виде аллергических реакций, покраснения и жжения.

 В ряде плацебо-контролируемых клинических исследований показана эффективность местного применения 5% лидокаина при болевой диабетической полиневропатии и постгерпетической невралгии. В случаях неэффективности монотерапии, более действенной, чем каждый из препаратов в отдельности при этих состояниях, была комбинация 5% лидокаина и прегабалина.

Мексилетин – антиаритмический препарат, пероральный аналог лидокаина, также относящийся к местным анестетикам, но имеющий системный эффект. Считается, что мексилетин блокирует натриевые каналы, стабилизируя мембрану нейронов и блокируя передачу болевых импульсов. Клинические исследования мексилетина при невропатической боли дают противоречивые результаты. Мексилетин в ряде исследований показал значительный обезболивающий эффект, особенно при его применении в высоких дозах. В то же время частота возникновения нежелательных явлений, особенно со стороны ЖКТ, была неоправданно высока. Препарат следует применять с осторожностью при наличии в анамнезе сердечно-сосудистой патологии или при выявлении изменений на электрокардиограмме.

Капсаицин – местный анестетик, который получают из стручков красного жгучего перца или перца чили. Капсаицин действует на ваниллоидные рецепторы, уменьшая выброс субстанции Р из окончаний чувствительных нервов. В России зарегистрированы безрецептурные комбинированные препараты в виде мазей и бальзамов, содержащих капсаицин в концентрации до 0,075% (Артро-Актив, Никофлекс, Финалгон, Эспол). Рекомендуется применение 2-3 раза в день путем нанесения на болезненную область при различных суставно-мышечных болевых синдромах. Следует иметь в виду, что часто боль усиливается при первом нанесении капсаицина. Жжение, покраснение и зуд в месте нанесения являются наиболее частыми побочными эффектами препарата. Согласно данным систематических обзоров высокодоказательных клинических исследований капсаицин в виде безрецептурных кремов и мазей показал лишь очень умеренную анальгетическую эффективность.

 В ряде последних исследований, применение больших доз капсаицина (в форме 8% пластыря), наносимых в виде 30-60 минутных аппликаций (каждые 90 дней), было эффективно для лечения постгерпетической невралгии и периферической невропатической боли. Препарат зарегистрирован по этим показаниям в Европе и США. Однако в силу отсутствия регистрации в России рекомендовать данный препарат к применению пока рано.

Антиконвульсанты

 Первая публикация о применении антиконвульсантов для лечения боли появилась в 1942 году, а в начале 90-х годов прошлого столетия вышла на рынок новая генерация противоэпилептических препаратов, и теперь, антиконвульсанты обычно делят на две группы: препараты первого и препараты второго поколения.

 Применение противосудорожных препаратов первого поколения (фенитоин, этосуксимид, фенобарбитал, примидон, вальпроевая кислота, карбамазепин, диазепам, лоразепам, клоназепам) за исключением карбамазепина, практически не рассматривается в качестве первой линии терапии боли в связи с низким уровнем доказательности клинической эффективности, а также из-за связанных с их применением побочных эффектов. В основном это эффекты со стороны ЦНС, а также гематологические нарушения, гепатотоксичность, симптомы со стороны ЖКТ и кожные высыпания.

 Антиконвульсанты второго поколения имеют более благоприятные фармакокинетические характеристики и профили безопасности, а также низкий риск лекарственных взаимодействий по сравнению с антиконвульсантами первого поколения.

 Антиконвульсанты второго поколения составляют довольно обширную группу, к ним относятся: прегабалин, габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат, леветирацетам, тиагабин, зонисамид, вигабатрин, фелбамат, лакосамид и другие.

 На сегодняшний день в России зарегистрировано огромное количество антиконвульсантов (191 торговое наименование разных форм выпуска), в тоже время официальные показания для лечения боли (это или невропатическая боль или состояния ей сопровождающиеся) есть только у ограниченного числа препаратов. Из препаратов первого поколения имеющих официальные показания для лечения боли в России - фенитоин, который зарегистрирован для лечения тригеминальной невралгии, и карбамазепин (Тегретол, Финлепсин, Актинервал, Зептол и др.), показанный для лечения тригеминальной невралгии, языкоглоточной невралгии и болевой диабетической полиневропатии. Прегабалин (Лирика) и его предшественник габапентин (Нейронтин, Тебантин, Конвалис, Габагамма и др.) – единственные препараты второго поколения, зарегистрированные для лечения всех видов невропатической боли у взрослых. Прегабалин, кроме того, показан для лечения фибромиалгии - заболевания, облигатным признаком которого является боль.

 Антиконвульсанты имеют разнообразные механизмы действия, у некоторых препаратов они перекрываются. Антиболевой эффект таких препаратов как карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин, ламотриджин, вальпроаты, топирамат принято объяснять уменьшением высокочастотной повторяющейся импульсации нейронов посредством блокирования потенциалзависимых натриевых и кальциевых каналов в периферических нервах. Ряд препаратов (например, фенобарбитал, тиагабин, топирамат, вигабатрин и вальпроаты) усиливает нервную передачу подавляющих боль импульсов, либо непосредственно блокирует нервную передачу возбуждающих импульсов. Прегабалин и габапентин имеют принципиально новый механизм действия (см. далее эту главу), что и определило их лидирующие позиции на рынке препаратов для лечения невропатической боли.

Фенитоин

 Фенитоин (Дифенин) – один из самых первых противоэпилептических препаратов. Кроме противосудорожного и анальгетического, оказывает мембраностабилизирующее, антиаритмическое и гипотензивное действие. Биодоступность невысока и составляет 20-50%. Метаболизируется в печени, является индуктором изоферментов СУР3А4, СУР3А5. В качестве обезболивающего средства препарат показан для лечения только тригеминальной невралгии. Назначают по 100-300 мг 1-3 раза в день. Из побочных эффектов наиболее характерны атаксия, нистагм, головокружение, тремор, мышечная слабость, тошнота, рвота, токсический гепатит и другие. Очень редко возможно развитие синдрома Стивенса-Джонсона и острого эпидермального некролиза. Препарат следует назначать с осторожностью у больных с алгоголизмом, сахарным диабетом, хронической сердечной и печеночной недостаточностью. Кроме того, для препарата характерен высокий риск лекарственных взаимодействий.

Карбамазепин

 Карбамазепин (Тегретол, Финлепсин, Актинервал, Зептол и др.) относится к противосудорожным препаратам первого поколения и по химическому строению близок к трициклическим антидепрессантам. Карбамазепин имеет широкий спектр показаний, помимо других заболеваний включающий состояния, сопровождающиеся невропатической болью: невралгию тройничного нерва, языкоглоточную невралгию и болевую диабетическую полиневропатию. Большинство хорошо спланированных исследований проведено у пациентов с тригеминальной невралгией и лицевой болью, где препарат доказал свою эффективность. Данные по его эффективности при других типах невропатической боли ограничены (небольшое количество проведенных испытаний и участвовавших пациентов). В связи с этим в Европейских рекомендациях по лечению невропатической боли карбамазепин рекомендован как препарат первой линии терапии только для тригеминальной невралгии. Карбамазепин обычно принимают независимо от приема пищи, с небольшим количеством жидкости. У взрослых лечение рекомендуют начинать с дозы 100 - 200 мг один или два раза в день, постепенно повышают её не более чем на 200 мг в сутки, до купирования боли (в среднем это 800-1200 мг/день), а затем снижают её до минимально эффективной дозы. В некоторых случаях может потребоваться доза 1600 мг в день, что предполагает тщательную титрацию и наблюдение за пациентом. Карбамазепин противопоказан при атриовентрикулярной блокаде, нарушении кроветворения, при острой перемежающейся порфирии, в т.ч. в анамнезе, а также одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы.

 При постмаркетинговом применении карбамазепина зарегистрирован ряд серьезных побочных эффектов, таких как: синдром Стивенса-Джонсона (в мире зарегистрировано 544 случая на 1999 год), острый эпидермальный некролиз, агранулоцитоз, апластическая анемия, гепатит, нарушение почечной функции, эндокринные нарушения. К наиболее частым побочным эффектам (10% и больше) карбамазепина относятся: головокружение, атаксия, сонливость, крапивница, мультиорганные реакции гиперчувствительности, васкулиты, лейкопения, тошнота, рвота, отеки, повышение массы тела. У препарата отмечен высокий риск лекарственных взаимодействий, с осторожностью следует назначать карбамазепин у пожилых больных.

 Карбамазепин следует применять только при условии регулярного врачебного контроля. Перед началом лечения рекомендуется обследование, включающее: анализ мочи, развернутый анализ крови, включая уровень мочевины. Эти показатели следует контролировать сначала еженедельно, а затем ежемесячно. В процессе лечения необходимо также контролировать функцию печени, проводить развернутый анализ крови, измерять концентрацию электролитов в сыворотке.

Окскарбазепин

 Окскарбазепин (Трилептал) имеет структурное сходство с карбамазепином. Считается, что эффективность этих препаратов сопоставима при эпилепсии, но окскарбазепин лучше переносится, чем карбамазепин. Например, у препарата не зарегистрировано ни одного случая синдрома Стивенса-Джонсона. Для окскарбазепина было проведено несколько клинических исследований при тригеминальной невралгии с положительным эффектом. Рекомендуемый режим дозирования 900-1800 мг/сутки. В Европейских рекомендациях по лечению невропатической боли окскарбазепин рекомендован как препарат первой линии терапии для тригеминальной невралгии. В тоже время в России окскарбазепин по этому показанию не зарегистрирован.

Габапентин

 Габапентин - первый в мире препарат, который был зарегистрирован для лечения всех видов невропатической боли. Помимо оригинального препарата Нейронтин в России зарегистрирован ряд дженериков: Гапентек, Тебантин, Габагамма, Конвалис и др.

 В 9 крупных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, показана эффективность габапентина при постгерпетической невралгии и диабетической полиневропатии. По одному плацебо-контролируемому исследованию было проведено при фантомной боли, синдроме Гийена-Барре, невропатической боли различной этиологии, невропатии, вызванной онкологическим заболеванием, травме спинного мозга. По результатам клинических исследований препарат показал свое превосходство над плацебо в купировании боли при хорошей переносимости.

 Механизм действия габапентина основан на способности связываться с добавочной субъединицей альфа-2-дельта (a2d) потенциалзависимых Ca2+ каналов, которая расположена на внеклеточной стороне канала. Сильное связывание в этом месте уменьшает приток кальция к нервным окончаниям и, следовательно, тормозит высвобождение ряда нейротрансмиттеров, включая глутамат и субстанцию Р. В отсутствие нейротрансмиттеров в синаптической щели распространение импульса на следующий нейрон блокируется.

 Габапентин можно принимать независимо от приема пищи. Нет необходимости в измерении сывороточных концентраций для оптимизации лечения. Препарат следует титровать, начиная с приема 300 мг сут., и затем увеличивая дозу на 300 мг в день до целевой суточной дозы, равной 1800-3600 мг (период титрации до максимальной дозы занимает обычно 12 дней). Время между приемами доз не должно превышать 8 часов. Пациентам пожилого возраста может потребоваться коррекция дозы, так как у них часто бывает нарушена функция почек. К наиболее частым побочным эффектам относятся головокружение, сонливость и атаксия. Чтобы избежать синдрома падений, врачу необходимо предупреждать пациентов, особенно пожилых, о возможности возникновения этих побочных эффектов. Другие характерные побочные эффекты - это нистагм, реже наблюдаются понос, головная боль, тошнота, периферические отеки и астения.

Прегабалин (Лирика)

 Прегабалин близок по механизму действия к препарату габапентин. Прегабалин и габапентин относятся к одному классу средств, имеющих высокую аффинность к альфа-2-дельта протеину в центральной нервной системе. Прегабалин представляет собой дериват ГАМК и является по сути её аналогом. В исследованиях, на фоне приема препарата было продемонстрировано уменьшение высвобождения ряда нейротрансмиттеров (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в гипервозбужденных нейронах. Считается, что это вызвано модуляцией функции альфа-2-дельта субъединицы потенциалзависимых кальциевых каналов. Прегабалин уменьшает выделение нейротрансмиттеров, замедляет, таким образом, передачу нервного импульса на следующий нейрон, что в результате приводит к редукции болевого синдрома. Важно отметить, что прегабалин оказывает эффект только в условиях и в результате гипервозбуждения нейронов при патологических состояниях, что проявляется в модуляции, приводящей к переходу в нормальное состояние.

 Несмотря на наличие большого сходства между прегабалином и габапентином, фармакокинетический профиль прегабалина характеризуется важными преимуществами по сравнению с профилем габапентина В отличие от габапентина, прегабалин имеет линейную фармакокинетику, что обеспечивает предсказуемость изменений концентрации препарата в плазме крови при увеличении или уменьшении дозы. Прегабалин быстрее всасывается в кровь и обладает более высокой биодоступностью (90%) по сравнению с габапентином (33-66%). Вследствие этого препарат эффективен в меньших дозах, а вероятность развития побочных эффектов ниже. В результате мета-анализа всех рандомизированных клинических исследований обоих препаратов, прегабалин показал эффективность аналогичную габапентину в отношении уменьшения интенсивности боли, но при существенно более низких дозировках. Было продемонстрировано, что максимальная доза габапентина - 3600 мг по эффективности равна средне-терапевтической дозе прегабалина - 450 мг (для прегабалина максимальная доза составляет 600 мг). Кроме того, для прегабалина характерно короткое время достижения максимальной концентрации при длительном периоде всасывания, это обстоятельство позволяет использовать 2-х разовый прием препарата, в отличие от габапентина, где требуется 3-х разовое применение. Время достижения стабильной концентрации у прегабалина короче, то есть требуется меньший период титрования и быстрее достигается терапевтическая концентрация и соответственно клинический эффект.

 В клинических исследованиях прегабалин показал высокую эффективность, как в отношении невропатической боли, так и фибромиалгии. Всего в исследованиях приняло участие более чем 10 000 больных. Основные исследования эффективности прегабалина были проведены при постгерпетической невралгии и болевой диабетической невропатии, поскольку эти заболевания приняты FDA (Food and Drug Administration, USA) за стандартные модели невропатической боли. Все исследования, 4 при ПГН, 5 при ДПН и одно ПГН+ДПН, были рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми, длительностью до 13 недель. Дозировка прегабалина была гибкой или фиксированной от 75 до 600 мг/день. Во всех без исключения исследованиях, во всех дозах прегабалин показал свою высокую эффективность по сравнению с плацебо, значительно, до 60 и более % уменьшая не только интенсивность боли, но и параллельно восстанавливая нарушенный сон и качество жизни. Согласно результатам проведенного несколько позже мета-анализа, эффект препарата отмечался уже к концу 2-ого или началу 3-его дня терапии, продолжаясь до конца исследований, а количество респондеров с 50% и более снижением интенсивности боли составило порядка 65% пациентов. Часть из описанных выше исследований имела продолжение в открытой фазе, средняя длительность приема прегабалина составила 15 месяцев, а максимальная – 3,5 года. Эти данные позволяют говорить о прегабалине как об эффективном и безопасном средстве для длительной терапии невропатической боли.

 Описан обширный опыт постмаркетингового применения прегабалина. В Германии было проведено исследование с участием 10 300 пациентов с различными нозологиями, такими как: диабетическая полиневропатия, боль в спине с невропатическим компонентом, постгерпетическая и тригеминальная невралгия, алкогольная полиневропатия, другими различными полиневропатиями и невропатической болью вследствие опухоли. Достоверное снижение интенсивности боли отмечалось уже на 1-ой неделе терапии. К 6-ой неделе лечения прегабалином, интенсивность боли снизилась в среднем на 62%, при этом у пациентов улучшались сон и настроение.

 Имеется опыт применения препарата у пациентов с тяжелой, не купирующейся другими средствами, болью. В ещё одном открытом постмаркетинговом исследовании у пациентов с болью, рефрактерной к терапии габапентином, ТЦА или другими препаратами, применение прегабалина достоверно уменьшало интенсивность боли по шкале ВАШ и выраженность тревоги и нарушений сна.

 Препарат исследован также и при центральной невропатической боли у пациентов перенесших травму спинного мозга в ходе 12-недельного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. На фоне терапии прегабалином интенсивность боли у этой группы пациентов уменьшалась, начиная с первой недели терапии, а эффект сохранялся до конца курса лечения. Параллельно с обезболиванием, применение препарата вызывало стойкое улучшение сна. Еще в одном исследовании прегабалин был эффективнее плацебо у пациентов с центральной постинсультной болью.

 Прегабалин эффективен также при фибромиалгии. Проводилось 5 исследований длительностью от 8 до 32 недель, в которых приняло участие более 2000 пациентов. Мета-анализ этих исследований показал, что прегабалин в дозах 300, 450 и 600 мг вызывает умеренное снижение интенсивности боли, улучшает сон и повышает качество жизни, но не влияет на тяжесть депрессивного синдрома. Кроме того, у пациентов с фибромиалгией, получавших прегабалин, отмечалось снижение утомляемости и тревожности.

 Прегабалин хорошо переносится. Наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение и сонливость. Как показывают данные клинических исследований, головокружение и сонливость на фоне приема прегабалина имеют транзиторный характер, возникая через 1-2 дня приема и прекращаясь на 2-4 неделе терапии. К другим побочным эффектам относятся: атаксия, дизартрия, нарушение внимания, эйфория, раздражительность, диплопия, сухость во рту, утомляемость, отеки, транзиторное повышение веса.

 Прегабалин не метаболизируется в печени и не связывается с белками плазмы, поэтому риск взаимодействует с другими лекарствами минимален.

 Диапазон суточных терапевтических доз прегабалина – 300-600 мг, разделенных на 2 приема. Препарат можно принимать независимо от приема пищи. В России существуют следующие дозировки: капсулы 75 мг, 150 мг и 300 мг. При лечении невропатической боли рекомендуемая стартовая доза составляет 150 мг/сут. В зависимости от эффекта и переносимости дозу можно увеличить до 300 мг/сут через 3-7 дней. При необходимости можно увеличить дозу до максимальной (600 мг/сут) ещё через 7 дней. У пациентов с нарушением функции почек лечение рекомендуется начинать и проводить в меньших дозах. Согласно опыту, полученному в клинических исследованиях, в случае прекращения приема препарата, дозу рекомендуется снижать постепенно, в течение недели.

Антидепрессанты

 Терапия боли антидепрессантами предусматривает, как правило, использование препаратов из 3-х групп. Это трициклические антидепрессанты (ТЦА), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).

 Среди антидепрессантов, применяемых для лечения боли, наибольшими доказательствами эффективности обладают именно ТЦА.

 Из группы СИОЗСН в лечении боли могут рассматриваться венлафаксин и дулоксетин. Доказательные данные по применению венлафаксина при боли представлены в ограниченном количестве, официальная регистрация препарата для лечения болевых синдромов в России отсутствует, в этой связи обсуждение данного препарата представляется нецелесообразным.

 СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам) имеют ряд преимуществ по сравнению с ТЦА в терапии депрессивных расстройств, в том числе благоприятный профиль переносимости, простоту дозирования и минимальный риск развития лекарственных взаимодействий. Однако, контролируемые исследования, проведенные у пациентов с болью, если и демонстрируют их эффективность, то лишь ограниченную.

Трициклические антидепрессанты

 Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин) стали одними из первых препаратов, не относящихся к обезболивающим средствам, которые продемонстрировали свою эффективность в лечении пациентов с болевыми синдромами.

 Как известно, трициклические антидепрессанты угнетают обратный захват норадреналина и серотонина в пресинаптических нейронах, повышая уровень этих трансмиттеров в синапсе, и, тем самым, вызывая антидепрессивный эффект. Обезболивающие же эффекты ТЦА не зависят от их антидепрессивного действия и обычно достигаются при использовании более низких доз. Механизм обезболивающего действия этих препаратов до конца не ясен, но считается, что ингибирование ими обратного захвата серотонина и норадреналина активизирует нисходящий путь торможения боли. Показано также, что ТЦА незначительно блокируют натриевые каналы в периферических нервах и обладают антагонизмом к NMDA-рецепторам.

 В России официально зарегистрированными показаниями для применения амитриптилина, кломипрамина и имипрамина, помимо депрессивных расстройств являются: хронический болевой синдром (хронические боли у онкологических больных, мигрень, ревматические боли, атипичные боли в области лица, постгерпетическая невралгия, посттравматическая невропатия, диабетическая невропатия и др. периферическая невропатия), профилактика мигрени, головная боль.

 Эффективность ТЦА при таких состояниях как, болевая диабетическая и не-диабетическая полиневропатия, постгерпетическая невралгия, центральная постинсультная боль и постмастэктомическая боль была показана в ряде плацебо-контролируемых исследований, включавших, к сожалению, ограниченное количество пациентов (до 60), но с достаточным уровнем достоверности. Кроме того, проведен ряд доказательных мета-анализов, показавших эффективность ТЦА для терапии уже упоминавшихся состояний, а также для профилактики мигрени и лечения головной боли напряжения, фибромиалгии и хронической боли в нижней части спины.

 Стандартно рекомендуется начинать применение этих препаратов с низких доз (например, 10 или 25 мг амитриптилина в день) и, постепенно, в течение одной или даже нескольких недель титровать на повышение до 100 мг. У части пациентов с недостаточным терапевтическим эффектом может возникнуть необходимость проводить мониторинг препарата в сыворотке крови для дальнейшего подбора и увеличения дозы (до 200 или даже более мг в день).

 Помимо блокирования обратного захвата норадреналина и серотонина, трициклические антидепрессанты в разной степени блокируют другие постсинаптические рецепторы, включая м-холинергические, а1-адренергические и гистаминовые рецепторы, что обусловливает целый ряд противопоказаний и побочных эффектов, ограничивающих их применение (Таблица 5).

Таблица 5. Наиболее частые побочные эффекты трициклических антидепрессантов.

|  |  |
| --- | --- |
| Тип блокируемого рецептора | Побочные эффекты |
| Мускариновые (антихолинергические эффекты) | · нарушение зрения · сухость во рту · синусовая тахикардия  · запор  · задержка мочи  · спутанность сознания и/или нарушение памяти |
| Гистаминовые H1 рецепторы | · усиление эффектов препаратов, подавляющих ЦНС  · седативный эффект, сонливость  · увеличение веса |
| a1-адренергические рецепторы | · ортостатическая гипотензия, головокружение · рефлекторная тахикардия |

ТЦА противопоказаны у больных с острым и подострым инфарктом миокарда, с нарушением внутрижелудочковой проводимости, с закрытоугольной глаукомой, и одновременно принимающих ингибиторы МАО. Эти препараты следует применять с осторожностью у пациентов с ИБС, аритмией, артериальной гипертонией, после инсульта, а также с задержкой мочи или вегетативной недостаточностью. Кроме того, рекомендуется регулярно проводить ЭКГ-исследование, особенно у больных в возрасте старше 40 лет. У пациентов пожилого возраста ТЦА могут вызывать нарушение равновесия, повышая риск падений, и когнитивные расстройства, поэтому применение ТЦА у пациентов этой возрастной группы должно быть ограничено. Так как ТЦА метаболизируются при участии ферментов системы цитохрома Р-450, они могут вступать во взаимодействие с другими препаратами, которые также метаболизируются этими ферментами, повышая тем самым риск развития побочных эффектов.

Дулоксетин

 Дулоксетин (Симбалта) зарегистрирован в России для лечения депрессии и болевой диабетической полиневропатии. Механизм его действия сходен с таковым для ТЦА и связан с центральным подавлением обратного захвата серотонина и норадреналина. При этом отмечено минимальное влияние препарата на мускариновые, холинергические, а1-адренергические и гистаминовые рецепторы. Всасывание дулоксетина в кровь происходит относительно медленно; максимальная концентрация в плазме (Cмакс) достигается примерно через 6 часов после приема дозы препарата. Прием одновременно с пищей или вечером замедляет всасывание дулоксетина. Дулоксетин активно связывается с белками (>90 %) и быстро метаболизируется под действием цитохрома P450 2D6 и 1A2. Период полувыведения дулоксетина равен примерно 12 часам.

 Препарат зарегистрирован FDA в качестве средства для лечения болевой диабетической полиневропатии на основании результатов трех крупных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых 12-недельных исследований с участием 1139 больных. В этих исследованиях препарат показал свою эффективность в уменьшении боли по сравнению с плацебо, отмеченную после первой недели терапии и сохранявшуюся до конца курса лечения, при этом дулоксетин хорошо переносился. Наиболее частые нежелательные реакции были связаны с желудочно-кишечным трактом и нервной системой. Они включали в себя тошноту, запоры, уменьшение аппетита, сонливость, головную боль, головокружение, бессонницу, усталость и сухость во рту. Отмена препарата из-за нежелательных реакций составила 4 % у пациентов, получавших дулоксетин в дозе 60 мг/день, и 12-19 % у пациентов, получавших дулоксетин в дозе 120 мг/день.

 Дулоксетин рекомендуется назначать один раз в день в дозе 60 мг вне зависимости от приема пищи. Максимальная суточная доза 120 мг.

 Дулоксетин способен дозозависимо повышать артериальное давление, в связи с чем, требуется его контроль в процессе лечения. Известно также, что сахарный диабет часто осложняется заболеванием почек, при лечении таких пациентов требуется более низкая стартовая доза и медленное её титрование. Кроме того, дулоксетин может вступать во взаимодействие с препаратами, которые также метаболизируются изоферментом Р450.

 В последнее время опубликованы результаты ряда многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, где дулоксетин показал умеренную анальгетическую эффективность при таких состояниях, как хроническая боль в нижней части спины, боль при остеоартрозе коленных суставов и фибромиалгия. Однако, за отсутствием официальных показаний, рекомендовать препарат к применению в этих случаях пока преждевременно.

Опиоидные анальгетики

 Опиоиды представляют собой класс препаратов, которые давно применяются для лечения умеренной или сильной боли. Механизм их обезболивающего действия обусловлен связыванием с опиоидными рецепторами. Несмотря на то, что, как правило, эти препараты взаимодействуют с несколькими типами рецепторов, их подразделяют на агонисты (кодеин, морфин, фентанил), частичные агонисты (бупренорфин), агонисты-антагонисты (буторфанол, налбуфин) и антагонисты (налоксон). Эти препараты могут быть короткого или длительного действия (МСТ-континус); они выпускаются в виде разных лекарственных форм, включая препараты для перорального (быстрого или пролонгированного действия) и внутривенного применения, а также в виде свечей сублингвальных и трансдермальных форм (транстек, дюрогезик). Основные принципы использования наркотических анальгетиков описаны в специальной литературе.

 В 2006 году был проведен мета-анализ исследований опиоидов при хронической неонкологической боли. Проанализировали 41 исследование с участием 6019 пациентов, из них 80% имели ноцицептивную боль (остеоартроз, ревматоидный артрит, боль в спине), 12% невропатическую, 1% смешанную, а 7% фибромиалгию. Средняя длительность лечения была 5 (1-16) недель, а эффективность терапии была умеренной. Согласно данным анализа, снижение интенсивности боли составило меньше 1 балла по визуально-аналоговой шкале. Одновременно с этим, был достаточно высокий процент отказа от продолжения лечения из-за нежелательных явлений. Более позднее исследование, опубликованное в 2008 году и проанализировавшее 34 испытания с участием 3608 пациентов с неонкологической болью, показало, что в целом лекарственные средства этой группы эффективны, но не было найдено различий по эффективности среди препаратов внутри группы.

 Хорошо известно, что препараты этого класса вызывают в организме потенциально опасные побочные эффекты. Опиоиды негативно действуют на систему дыхания, сердечную деятельность, желудочно-кишечный тракт и мочевыводящую систему. Кроме того, очень часто возникают седация и эйфория. Обезболивание с помощью опиоидов также может быть связано с развитием толерантности к этим лекарственным препаратам, возникновением физической и психической зависимости.

 В связи с усиленным контролем над использованием опиоидов, наибольшее применение эта группа препаратов находит в практике лечения онкологических болей.

 Вопрос о лечении опиоидами обычно рассматривают после безуспешных попыток купировать боль с помощью других средств. Рекомендуется применять лекарственные формы замедленного действия, лечение должно проводиться под наблюдением врача.

 Трамадол – препарат, обладающий низкой аффинностью к опиоидным μ-рецепторам и одновременно являющийся ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина. В мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований было показано, что трамадол в дозе до 400 мг/сут значительно уменьшал боль и повышал социальную и физическую активность у больных с невропатическим болевым синдромом, в то время как при остеоартрозе его эффективность в отношении вышеуказанных параметров была более чем умеренной. Многие исследователи отмечают, что вероятность злоупотребления трамадолом намного ниже, чем для опиоидов. Трамадол вызывает такие побочные эффекты, как головокружение, тошнота, запор, сонливость и ортостатическая гипотензия. Для снижения вероятности развития побочных эффектов и наркотической зависимости, применение трамадола следует начинать с низких доз (50 мг один или два раза в день) и затем титровать каждые 3-7 дней до максимальной дозы 100 мг 4 раза в день (для пациентов пожилого возраста максимальная суточная доза составляет 300 мг). Для пациентов с нарушением функции печени или почек необходима корректировка дозы.

Специфические противомигренозные средства

 Идентификация в начале 90-х годов серотониновых рецепторов 5НТ1B/1D типа, выяснение их ключевой роли в патогенезе мигрени, а также появление высокоэффективных антимигренозных препаратов со свойствами агонистов 5НТ1B/1D рецепторов способствовало появлению у этих рецепторов названия «антимигренозные». В зависимости от степени сродства к «антимигренозным» и другим типам рецепторов препараты делятся на селективные и неселективные.

Неселективные препараты. Алкалоиды спорыньи эрготамин и дигидроэрготамин обладают сродством к различным типам серотониновых рецепторов. Особенно сильно у них выражены агонистические свойства по отношению к 5 НТ1B/1D рецепторам, что как считается, обусловливает их эффективность при мигрени. В отличие от триптанов алколоиды спорыньи проявляют также высокую аффинность к адренергическим и допаминергическим рецепторам. Показано, что дигидроэрготамин по сравнению с эрготамином, оказывает более сильное альфа-адреноблокирующее действие и менее выраженное сосудосуживающее действие, обусловленное воздействием на 5НТ2 рецепторы. Эти препараты показали свою эффективность в отношении мигрени, но их широкое применение ограничивают побочные эффекты связанные с их неселективностью. В настоящее время в РФ доступен только эрготамин тартрат в комбинации с кофеином (Кофетамин).

 Кофетамин применяют внутрь, по 1-2 таблетки на прием во время приступа головной боли. Максимальная разовая доза - 2 таблетки, суточная - 4 таблетки. Во избежание явлений эрготизма не рекомендуется применять препарат длительно (после 7 дней применения делают перерыв на 3-4 дня). Основные побочные эффекты возникают со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы: возбуждение, тревожность, тремор, беспокойство, головокружение сердцебиение, тахикардия, кардиалгии, повышение АД. Возможны также тошнота, рвота, диарея, аллергические реакции, а при при длительном применении – привыкание и лекарственная зависимость.

Селективные препараты - триптаны. Это класс лекарственных средств, которые обладают высокой селективностью к серотониновым рецепторам 5НТ1D и 5НТ1В типа, расположенным в стенке крупных мозговых сосудов, сосудов твердой мозговой оболочки, нервных окончаниях тройничного нерва, иннервирующего эти сосуды, а также в чувствительном ядре тройничного нерва. Препараты являются высоко аффинными агонистами по отношению к 5НТ1D и 5НТ1В рецепторам с умеренной аффинностью к 5НТ1А рецепторам. Они не имеют существенной фармакологической активности по отношению к 5НТ2, 5НТ3, 5НТ4, альфа1-, альфа2-, бета1- адренергическим рецепторам, Н1, Н2 гистаминовым рецепторам, мускариновым рецепторам, дофаминергическим рецепторам типа 1и 2.

 Эффективность агонистов 5НТ1B/1D рецепторов при мигрени обусловлена несколькими механизмами действия:

- Сосудистый механизм действия. Оказывая непосредственное агонистическое действие в отношении постсинаптических серотониновых 5НТ1В рецепторов гладко-мышечных элементов сосудистой стенки, препараты вызывают сужение избыточно расширенных церебральных сосудов. Это снижает стимуляцию болевых рецепторов сосудистой стенки и способствует уменьшению боли. Триптаны обладают высокой селективностью в отношении интракраниальных кровеносных сосудов, и незначительной в отношении коронарных и периферических сосудов.

- Нейрогенный периферический механизм. Триптаны также являются агонистами серотониновых пресинаптических ингибиторных гетерорецепторов 5НТ1D типа расположенных на чувствительных афферентах тройничного нерва, иннервирующих церебральные сосуды. Активация этого типа рецепторов приводит к ингибированию выделения алгогенных и вазоактивных нейропептидов из периваскулярных нервных волокон тройничного нерва (субстация Р, пептид, связанный с геном кальцитонина) и парасимпатических волокон (вазоактивный интестинальный пептид) лицевого нерва.

 Это приводит к уменьшению нейрогенного воспаления, боли, и нормализации тонуса кровеносных сосудов.

- Нейрогенный центральный механизм. Триптаны активируют центральные 5НТ1D рецепторы, расположенные в стволе головного мозга на чувствительных ядрах тройничного нерва, ингибируют выделение алгогенных нейропептидов из центральных терминалей тройничного нерва и блокируют проведение боли на уровне чувствительных ядер ствола. Предполагается, что центральный механизм действия обусловливает продолжительность действия 5НТ1 агонистов, способствует уменьшению рецидивов головной боли и обеспечивает эффективность препаратов в отношении сопутствующих тошноты, рвоты, светобоязни и звукобоязни.

 Активация 5НТ1А рецепторов проявляется анксиолитическим, гипотензивным и дисфорическим эффектами у этих препаратов.

 На сегодняшний день в России клиническое применение нашли препараты суматриптан (Имигран, Тримигрен, Амигренин, Сумамигрен), золмитриптан (Зомиг), наратриптан (Нарамиг) и элетриптан (Релпакс).

Сравнительная фармакокинетика триптанов.

 Известно, что клиническая эффективность препарата во многом зависит от его фармакокинетики. Существуют представления о том, какими фармакокинетическими показателями должен обладать «идеальный агонист 5НТ1в/1D рецепторов» (см. таблицу 6).

Таблица 6. Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров триптанов для приема внутрь с "идеальным препаратом"

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препараты | Био-доступность | T1/2(часы) | Tmax(час) | АМ | ГЭБ | Баллы |
| Идеальный препарат | 40-50 (+/++) | ≥4,0-5,0 (+/++) | ‹1 час(+) | + | + | 5-7 |
| Суматриптан | 14 (-) | 2,0 (-) | 2,0-2,5 (-) | - | < 20 (-) | 0 |
| Золмитриптан | 40 (+) | 3,0 (-) | 1,8-2,5 (-) | - | > 20 (+) | 2 |
| Элетриптан | 50 (++) | 5,0 (++) | 1,4-1,8 (-) | + | > 20 (+) | 6 |
| Наратриптан | 63-74 (++) | 6,0 (++) | 2,0-3,0 (-) | + | > 20 (+) | 6 |

Примечание: Т1/2 - период полувыведения; Тmax – время максимальной концентрации препарата в плазме; ГЭБ- способность проникать через гемато-энцефалический барьер, измеренная в % как соотношение концентрации препарата ликвор/плазма; АМ– наличие у препарата активных метаболитов.

Согласно этой оценке препарат для приема внутрь должен обладать высокой биодоступностью (не менее 40-50 %), достаточно длинным периодом полувыведения (4-6 часов), что позволит избежать частого приема препарата и рецидива головной боли. Весьма важно короткое время (не более 1 часа) накопления максимальной концентрации (Т max) в плазме, что обеспечит быстрое развитие лечебного эффекта. Предпочтительно, чтобы препарат не имел активных метаболитов, способных изменить фармакодинамические и/или фармакокинетические параметры родительской субстанции. Проникновение через гематоэнцефалический барьер обеспечит развитие центрального нейрогенного механизма и может оказаться полезным для лечения сопутствующих вегетативных симптомов (тошнота, рвота, свето-, звукобоязнь).К сожалению, ни один из сравниваемых препаратов не способен в течение часа создать высокую концетрацию в плазме крови, кроме того, у золмитриптана и суматриптана корорткий Т1/2 и они имеют активные метаболиты, которые влияют на фармакокинетику родительской субстанции. Согласно критериям оценки фармакокинетических параметров сравниваемые триптаны расположились в следующем порядке: «идеальный 5НТ1 агонист» (7 баллов), наратриптан (6 баллов), элетриптан (6 баллов), золмитриптан (2 балла), суматриптан (0 баллов).

Клиническая эффективность триптанов

Клиническая эффективность триптанов при мигрени доказана в больших, плацебо-контролируемых исследованиях, которые отражены в нескольких опубликованных сравнительных анализах. Примерно у 60% пациентов с мигренью, не ответивших ранее на лечение НПВП, триптаны были эффективны. Триптаны эффективны в любой период приступа мигрени, однако их раннее применение повышает эффективность лечения. Применение триптанов в фазу ауры до появления головной боли неэффективно. Накопленный опыт долгосрочного применения триптанов свидетельствует, что их не следует применять более 9 дней в месяц, так как это достоверно повышает риск перехода эпизодической формы мигрени в хроническую и способствует развитию абузусной головной боли.

Клиническая эффективность суматриптана (Имиграна) во многом зависит от способа его применения и наибольшей она бывает после подкожного введения 6 мг препарата. Через 1 час после инъекции 6 мг суматриптана головная боль исчезла или уменьшилась до легкой у 72% больных, после приема таблетки (100 мг) у 27%, назального спрея (20 мг) - у 45% больных. Через 2 часа этот показатель равнялся 76% для инъекционной формы, 53% для таблетированной формы, 66% для назального спрея и 69% для суппозиторий. Инъекционная форма суматриптана оказалась также более эффективной и в отношении сопутствующих приступу тошноты, свето- и звукобоязни. Через 2 часа после инъекции 6 мг суматриптана тошнота сохранялась лишь у 10%, свето- и звукобоязнь у 14% больных, а после приема 100 мг таблетки– у 28% и 29% больных, соответственно. Суматриптан эффективен при различных формах мигрени, в том числе и менструальной. Частота рецидива головной боли в течение 24 часов, после применения суматриптана колеблется 34 до 45 %. Препарат остается эффективным при купировании повторных приступов мигрени.

Клиническая эффективность золмитриптана (Зомиг). Препарат исследован у 3865 больных. У большинства больных оптимальной дозой является 2,5 мг. Существенный эффект золмитриптана проявляется в течение 1 часа после приема 2,5 мг. В течение первых 30 минут головная боль исчезает или уменьшается до легкой у 7% больных, через 1 час у 25%, через 2 часа у 60%, через 4 часа у 72% больных (табл. 11). Средний процент приступов мигрени, при которых требуется повторный прием золмитриптана составляет 12%. При возобновлении головной боли применение препарата в дозе 5 мг эффективно в 90% случаев. Тошнота уменьшается через 2 часа у 20%, а через 4 часа у 29% больных. Симптомы светобоязни и звукобоязни уменьшаются или исчезают через 2 часа у 40%, через 4 часа у 50% больных. Рекомендуемая доза для лечения приступа - 2,5 мг золмитриптана. Если симптомы мигрени продолжаются или вновь возникли в течение 24 часов, можно принять препарат повторно в дозе 2,5-5 мг, но не ранее 2 часов после приема первой дозы. Общая суточная доза не должна превышать 15 мг.

Клиническая эффективность элетриптана (Релпакс) исследована у 4689 пациентов с мигренью. Около 67-70 % пациентов сообщают о значительном уменьшении и исчезновении головной боли через 30– 120 минут от момента приема 40 мг/ 80 мг препарата. Если применение 40 мг или 80 мг элетриптана не привело к уменьшению головной боли в течение 2 часов, то для купирования того же приступа не следует принимать вторую дозу, так как в клинических испытаниях эффективность такого лечения не доказана. Однако при повторном приступе мигрени применение элетриптана может быть эффективным. Суточная доза элетриптана не должна превышать -160 мг. У 74-77% больных элетриптан уменьшает тошноту, рвоту, светобязнь и звукобоязнь. Эффективность и безопасность препарата у детей и беременных не исследовалась. Препарат высоэффективен при лечении менструальной мигрени.

Побочные эффекты и взаимодействие триптанов. Триптаны переносятся хорошо. Побочные эффекты появляются в течение 4 часов после приема препарата. Наиболее часто встречаются тошнота, головокружение, сонливость, астения, ощущения жара, сухость во рту. Случаи передозировки редки. У ряда пациентов отмечается седативный эффект. С осторожностью необходимо назначать триптаны беременным и во время лактации. У пациентов с нарушением функции почек не требуется коррекция дозы. Безопасность триптанов у детей не исследована. Триптаны следует с осторожностью применять у лиц с ИБС, плохо контролируемой гипертензией, ПНМК, инсультами, аритмией, а также при индивидуальной гиперчувствительности к препарату.

 Парацетамол, аспирин, метоклопрамид, эрготамин не оказывают существенного влияния на фармакодинамику, фармакокинетику и переносимость триптанов. Это позволяет рекомендовать совместный прием триптанов с анальгетиками в случаях неэффективности последних. Препараты для межприступного лечения мигрени (бета-блокаторы, пизотифен) также не оказывают какого-либо действия на эффективность и переносимость триптанов. Сопутствующий приём других 5НТ1 агонистов (в том числе дигидроэрготамина) или взаимозаменяемость триптанов во время приступа не рекомендованы.

Сравнительная эффективность триптанов

Различия в клинической эффективности триптанов определяются не только фармакологическими параметрами препаратов, но и индивидуальной чувствительностью пациента. В связи с этим, при отсутствии эффекта от применения одного триптана, не следует отказываться в следующий раз от использования другого триптана. Уменьшение головной боли до степени незначительной через 2 часа после приема препарата считается наиболее важным критерием для сравнительной оценки эффективности триптанов (таблица 7).

Таблица 7. Сравнительная эффективность триптанов (Mathew N.T. Hettiarachchi J, Alderman J., Headache 2003,43)

|  |  |
| --- | --- |
|  Препарат |  Время после приема внутрь препарата |
| 30 минут | 1 час | 2 часа | 4 часа |
| Плацебо | 5% | 12% | 31% | 35% |
| Суматриптан 50 мг | 7% | 24% | 50% | 62% |
| Суматриптан 100 мг | 8% | 27% | 59% | 66% |
| Золмитриптан 2,5 мг | 7,5% | 25% | 60% | 68% |
| Наратриптан 2,5 мг | 9% | 25% | 42% | 67% |
| Элетриптан 40 мг | 8% | 34% | 67% | 80% |
| Элетриптан 80 мг | 12% | 40% | 70% | 77% |

Примечание: цифры в таблице – количество пациентов с полным купированием головной боли или её уменьшением до степени незначительной.

Мета-анализ 53 исследований показывает, что эффективность триптанов принятых внутрь примерно одинакова, и только увеличение дозы элетриптана до 80 мг позволяет повысить эффективность лечения, как в целом, так и в первые 30 минут после приема препарата (Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B., Goadsby P.J. 2001, Mathew N.T. Hettiarachchi J, Alderman J. 2003) (табл. 8).

Таблица 8. Результаты мета-анализа 53 исследований эффективности триптанов (Ferrari M.D., Roon K.I., Lipton R.B., Goadsby P.J. 2001)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Уменьшение боли через 2 часа | Полное купирование через 2 часа | Продолжительность эффекта | Переносимость |
| Суматриптан 100 мг | = | = | = | = |
| Суматриптан 50 мг | = | = | =/– | = |
| Золмитриптан 2,5 мг | = | = | = | = |
| Золмитриптан 5 мг | = | = | = | = |
| Элетриптан 40 мг | = | = | = | = |
| Элетриптан 80 мг | + | + | = | - |
| Наратриптан 2,5 мг | - | - | - | ++ |

Примечания: = отсутствие различий с суматриптаном (100 мг); + лучше суматриптана (100 мг); – хуже суматриптана (100 мг).

 Таким образом, эффективность триптанов зависит от фармакодинамических и фармакокинетических параметров препаратов, а также способа их введения. Сравнение триптанов для приема внутрь свидетельствует о фармакологических и клинических преимуществах элетриптана в дозе 80 мг. Европейская Федерация Неврологических Сообществ (EFNS) рекомендует для лечения мигрени применять триптаны, эффективность которых доказана в рандомизированных двойных слепых, плацебо контролируемых исследованиях. Из имеющихся в России - это суматриптан, золмитриптан, наратриптан и элетриптан.

Комбинированная фармакотерапия боли

 На сегодняшний день большинство руководств по лечению боли, базирующихся на принципах доказательной медицины, предлагает ступенчатый подход к анальгетической терапии, чаще в виде монотерапии тем или иным средством с заменой его в случае неэффективности на другой, альтернативный препарат. В тоже время в реальной клинической практике многие пациенты с болью получают одновременно несколько лекарственных средств, несмотря на отсутствие данных, подтверждающих пользу таких сочетаний. Назначение комбинированной фармакотерапии часто позволяет повышать эффективность лечения при меньших дозировках препаратов и частоте побочных эффектов. С другой стороны, нужно отдавать отчет, что в ряде случаев полифармакотерапия может приводить к повышению риска лекарственных взаимодействий и стоимости, суммации побочных эффектов, а также к снижению эффективности лечения и приверженности пациента к терапии.

 В последнее время появилось некоторое количество исследований, доказывающих эффективность и безопасность различных комбинаций уже известных анальгетиков. Наиболее исследованной является комбинация опиоида и ацетаминофена, которая вошла даже в схему ступенчатой терапии, рекомендованной ВОЗ для умеренной и сильной боли. Существуют доказательные плацебо-контролируемые исследования комбинаций различных других НПВП с трамадолом и опиоидами. В большинстве исследований такие сочетания более эффективно купировали боль по сравнению с терапией каждым препаратом в отдельности, при этом частота и выраженность побочных эффектов оставались минимальными. В одном исследовании использовалась комбинация трамадол/ацетаминофен, к этой терапии добавляли дополнительно ещё и ЦОГ-2 ингибитор (целекоксиб или эторикоксиб). Оказалось, что такое тройное сочетание более эффективно купирует боль при остеоартрозе и улучшает индекс повседневной активности больных, чем применение ЦОГ-2 ингибитора и комбинации трамадол/ацетаминофен отдельно. Описано также исследование, где сочетали применение напроксена и ацетаминофена, с большей анальгетической эффективностью такой комбинации и минимальными нежелательными явлениями со стороны ЖКТ.

 В трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при невропатической боли было показано, что сочетание габапентин/морфин, габапентин /оксикодон и габапентин/нортриптилин превосходит каждый из этих препаратов в отдельности по силе анальгетического эффекта, при этом дозы препаратов были ниже, чем при монотерапии. Также доказала свою эффективность комбинация прегабалин/оксикодон у больных со смешанной невропатической болью. В ещё одной работе, где также участвовали пациенты с невропатической болью, рефрактерные к терапии габапентином, было продемонстрировано превосходство сочетания габапентина и венлафаксина над монотерапией габапентином.

 В 12-недельном, рандомизированном проспективном исследовании с участием 36 пациентов с хронической болью в спине доказана эффективность сочетания прегабалин/ целекоксиб по сравнению с монотерапией. При этом наиболее эффективной данная комбинация оказалась у пациентов, имевших смешанную боль с преобладанием невропатического компонента, подтвержденного с помощью Лидсской шкалы оценки.

 В одном исследовании с перекрестным двухступенчатым дизайном, 25 больных с постгерпетической невралгией, в течение 4 недель остававшихся нечувствительными к монотерапии прегабалином или 5% лидокаином, в дальнейшем в течение 8 недель получали комбинацию этих препаратов. Такая комбинация оказалась более действенной, чем каждый из препаратов в отдельности.

 В то же время опубликованы исследования, где комбинированная терапия оказалась неэффективна в сравнении с монотерапией, например: ибупрофен в сочетании с альпразоламом при фибромиалгии, морфин и нортриптилин при поясничной радикулопатии.

 В последнее время активно обсуждается и изучается возможность и целесообразность комбинированного использования НПВП и триптана для лечения мигрени. Результаты проведенного в 2005 году исследования показали, что фиксированная комбинация суматриптана (50 мг) и напроксена натрия (500 мг) более эффективна при купировании приступа мигрени, чем монотерапия этими препаратами. Головная боль через 2 часа уменьшалась значительно больше у пациентов, принимавших фиксированную комбинацию суматриптана с напроксеном (65%), чем у больных получавших монотерапию суматриптаном (49%) или напроксеном (46%) (P<0.01). Полное купирование головной боли в этом исследовании зарегистрировано у 29 % принимавших фиксированную комбинацию сумартриптана и напроксена, 25% принимавших суматриптан и 17% принимавших напроксен (Р<0,001).

 Сравнительная эффективность ризатриптана (10 мг) и его комбинированное применение с рофекоксибом (25 мг) была изучена у 56 пациентов с мигренью. В этом открытом исследовании не было показано статистически значимой разницы между группами лечения в отношении купирования боли и сопутствующих симптомов тошноты, рвоты, свето- и звукобоязни. Однако число пациентов c рецидивами головной боли после её удачного купирования было достоверно (p<0.001) меньшим в группе больных принимавших комбинацию рофекоксиба и ризатриптана (20%), чем в группе принимавших только ризатриптан (53%). Авторы не обнаружили различий между группами в частоте развития побочных эффектов.

 Еще одно исследование было посвящено сравнительной эффективности ризатриптана (10 мг) и его комбинации с рофекоксибом (50 мг) и толфенамовой кислотой (200 мг) при лечении шести последовательных приступов мигрени у 45 пациентов. Полное купирование боли через 2 часа было зарегистрировано у 37,9% больных получавших монотерапию ризатриптаном, у 40,6% - комбинированное лечение ризатриптаном и толфенамовой кислотой и у 62,9% комбинированное лечение ризатриптаном и рофекоксибом. Однако через 4 часа после примененного лечения различий между группами уже не было. Число случаев возврата мигрени после удачного купирования было меньшим при комбинированном применении триптана с НПВП (15.4% для комбинации с рофекоксибом и 7.7% для комбинации с толфенамовой кислотой), чем при монотерапии ризатриптаном (50%).

 В 2007 году было закончено исследование, подтвердившее высокую эффективность фиксированной комбинации суматриптана (85 мг) и напроксена (500 мг) при лечении приступа мигрени. Авторы этих и других исследований предполагают, что преимущество комбинации триптана и НПВП обусловлено комплексным действием этих препаратов на различные механизмы патогенеза приступа мигрени, а также различиями в фармакокинетике этих классов препаратов. Благодаря комбинированному применению НПВП и триптана удаётся сократить время наступления анальгезии и предупредить рецидив мигрени после её купирования.

 Сегодня очевидна необходимость проведения дальнейших исследований с целью выявления оптимально эффективных сочетаний лекарственных препаратов, подбора доз и наиболее безопасных комбинаций, а также для оценки фармако-экономических аспектов терапии.