

УДК 616.8-009.7-008.6-036.12-085.357

ЕВТУШЕНКО І.А., МАРУСИЧЕНКО В.В.
ИНВХ им. В.К. Гусака, г. Киев, Украина

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ (научный обзор)

Резюме. Проблема хронической боли из-за большой распространенности и многообразия форм является важной и значимой во многих странах. Для лечения используются неопиодные и опиоидные анальгетики. В настоящее время широкое распространение получили препараты-адьюванты. Это фармакологические средства, у которых основное действие не обезболивание, но которые могут дополнять действие анальгетиков, делая его более эффективным. Фармакокинетические характеристики прегабалина позволяют использовать его при хроническом болевом синдроме особенного нейrogenного генеза, для лечения которого часто применяют полифармакотерапию — как для уменьшения боли, так и с целью терапии сопутствующей патологии.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, обезболивание, адьюванты, прегабалин.

Боль представляет собой неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или возможным повреждением тканей. Боль всегда субъективна. Каждый человек воспринимает ее через переживания, связанные с получением какого-либо повреждения в ранние годы жизни. Боль — это телесное ощущение, но она также представляет собой всегда неприятное и поэтому эмоциональное переживание. Такое определение боли дает Международная ассоциация по изучению боли (IASP). К хронической относят боль, которая сохраняется более 3 месяцев без устранения вызвавшей ее причины [1–3]. Еще в XX веке хроническую боль стали рассматривать не как симптом какого-либо заболевания, а как самостоятельную болезнь, требующую особого внимания и комплексного этиопатогенетического лечения. Сильная, нестерпимая боль и длительное болевое раздражение, которое наблюдается, например, при росте злокачественного новообразования или в связи с другими причинами, формирует стойкие патологические реакции в периферической и центральной нервной системе. Хроническая боль представляет риск для организма, вызывает нейрофизиологические изменения и нарушения гомеостаза всего организма. При длительно сохраняющейся боли развивается хронический болевой синдром (ХБС), что характерно для многих хронических заболеваний и практически всех распространенных видов злокачественных опухолей III–IV клинической стадии [1–3].

Проблема хронической боли из-за большой распространенности и многообразия форм является настолько важной и значимой, что во многих странах для лечения больных с болевыми синдромами созданы специализированные противоболевые центры и клиники [3, 5].

Среди хронических болевых синдромов наибольшее распространение получили боли при заболевании суставов, боли в спине, головные боли, скелетно-мышечные боли, нейропатические боли, боли у онкологических больных [1]. Иногда наблюдается ситуация, когда идентификация и устранение повреждения не сопровождается исчезновением болевого синдрома. В условиях хронического болевого синдрома, как правило, не прослеживается прямая связь с органической патологией либо эта связь имеет неясный, неопределенный характер [1, 3].

Организация помощи больным с ХБС в Украине

Согласно действующему в Украине Унифицированному клиническому протоколу паллиативной медицинской помощи при хроническом болевом син-

Адрес для переписки с авторами:
Евтушенко І.А.
E-mail: drlivsi38@gmail.com

© Евтушенко І.А., Марусиченко В.В., 2016
© «Международный неврологический журнал», 2016
© Заславский А.Ю., 2016

дроме обезболивание, как составная часть паллиативной помощи пациентам с ХБС, проводится врачами общей практики — семейными врачами в амбулаторных условиях и/или в условиях специализированного медицинского учреждения паллиативной помощи по месту проживания пациента. Врачи проводят диагностику и определяют степень болевого синдрома, разрабатывают и реализуют комплексный план контроля ХБС в соответствии с потребностями пациента при помощи немедикаментозных и медикаментозных вмешательств. Паллиативная помощь пациентам с тяжелым ХБС оказывается в медицинских учреждениях второго уровня в условиях стационара — в онкологических, хирургических, многопрофильных больницах или специализированных учреждениях общелечебной сети по оказанию стационарной помощи пациентам в терминальный период жизни — хосписах [1].

Типы хронической боли

Хроническая боль может быть постоянной и приступообразной в зависимости от локализации патологического очага, его распространенности или предыдущего лечения.

По интенсивности боль разделяют на слабую, среднюю, сильную/очень сильную (равнозначно определению «нестерпимая боль»).

С учетом рекомендаций Международной ассоциации по изучению боли выделяют разные патогенетически обоснованные типы боли. Каждый тип боли обусловлен различной степенью повреждения мягких тканей, костей и внутренних органов [1–3].

Выделяют следующие типы боли:

1. Ноцицептивная боль:
 - а) соматическая (раздражение ноцицепторов при поражении костей, мягких тканей, мышечный спазм);
 - б) висцеральная (канцероматоз серозных оболочек; гидроторакс; асцит; перерастяжение стенок полых органов и капсулы паренхиматозных органов).
2. Нейропатическая боль (перевозбуждение или повреждение нервных структур).
3. Каузалгия (боль, усиленная симпатическими нервами, — смешанное нарушение периферической иннервации в первичных ноцицептивных и постганглионарных симпатических волокнах за счет роста опухоли).

Диагностические критерии для оценки ХБС (1–3)

1. Анамнез хронического болевого синдрома (длительность, интенсивность и тип проявления, локализация, факторы, которые усиливают или ослабляют ХБС, препараты, которые использовались ранее, и их эффективность) **и данные клинического осмотра** пациента, которые дают информацию о характере и распространенности онкологического процесса или других причин боли, физический, неврологический и психический статус пациента.

2. Оценка интенсивности ХБС. По интенсивности боль разделяют на слабую, среднюю, сильную/очень

Цифровая рейтинговая шкала

Нет боли 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Нестерпимая боль

Рисунок 1. Визуальная аналоговая шкала для оценки интенсивности боли

сильную (нестерпимая боль). Оценка интенсивности боли на основании субъективных ощущений пациента проводится как до начала лечения, так и в процессе лечения для оценки эффективности обезболивания.

С этой целью в паллиативной медицине чаще всего рекомендуется использовать 5-балльную шкалу вербальной оценки интенсивности хронической боли:

- 0 баллов — боли нет;
- 1 балл — слабая;
- 2 балла — умеренная;
- 3 балла — сильная;
- 4 балла — очень сильная боль.

Предлагается также применение визуально-аналоговой шкалы (рис. 1) интенсивности боли от 0 до 100 % в виде линии длиной 10 см, на которой пациент сам отмечает силу своих болевых ощущений.

Подобные шкалы очень полезны для количественной характеристики динамики интенсивности ХБС в процессе лечения и выбора необходимых обезболивающих средств и схемы их применения. Правильная и регулярная оценка боли с помощью одобренных инструментов является первым шагом к назначению эффективной и индивидуальной терапии.

3. Оценка качества жизни пациента:

- 1 — нормальная физическая активность;
- 2 — физическая активность несколько снижена; при этом пациент может самостоятельно посещать врача;
- 3 — физическая активность умеренно снижена (постельный режим — менее 50 % времени);
- 4 — физическая активность значительно снижена (постельный режим — более 50 % времени);
- 5 — минимальная физическая активность (полный постельный режим).

4. Оценка реакции организма пациента на терапию ХБС, в частности на переносимость лекарственных препаратов и других лечебных процедур.

Выраженность побочных эффектов может быть оценена по такой шкале:

- 0 — отсутствуют побочные эффекты;
- 1 — побочные эффекты слабо выражены;
- 2 — побочные эффекты выражены умеренно;
- 3 — побочные эффекты сильно выражены.

При оценке побочных эффектов необходимо помнить, что многие симптомы, похожие на побочные эффекты лекарственных средств (сниженный аппетит, тошнота, рвота, запоры и т.п.), встречаются и при ХБС и не связаны с применением лекарственных средств.

5. Показатели физического состояния пациента могут быть использованы в различном объеме в за-

Таблица 1. Некоторые средства адьювантной терапии

Вещество	Группа	Седативный эффект	Суточная доза (мг)
Амитриптилин	Антидепрессанты	+++	50–200
Карбамазепин	Противосудорожные	+	400–1600
Габапентин	Противосудорожные	++	900–3600
Прегабалин	Противосудорожные	+	150–600
Галоперидол	Нейролептики	+	3–20

висимости от условий пребывания пациента (стационар или домашние условия): масса тела в динамике, клинические показатели кровообращения, общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, рентгенологические исследования и др.

Лечение ХБС

Общие клинические подходы к лечению (контролю) ХБС [1, 3]:

1. Этиологическая терапия: фармакологическая, хирургическая, лучевая.
2. Системная фармакотерапия преимущественно неинвазивная (пероральная, сублингвальная, ректальная, трансдермальная), а также парентеральная.
3. Локальная фармакотерапия: эпидуральное, интра-текальное, интравентрикулярное введение анальгетиков.
4. Блокада нервов, нейролизис, криоаналгезия.
5. Электростимуляционная аналгезия: чрескожная, спинная, церебральная.
6. Деструктивная нейрохирургия.
7. Психотерапия и психотерапевтические методы: снятие напряжения, метод обратной связи, гипноз и др.
8. Вспомогательные средства: корсеты, протезы, противопролежневые устройства.

В 1986 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила стратегию для купирования болевого синдрома у онкологических больных — схему трехступенчатого обезболивания, в основе которой лежит последовательное применение анальгетиков,

начиная с ненаркотических, с последующим переходом к слабым наркотическим и сильным наркотическим препаратам, в зависимости от интенсивности боли. Согласно рекомендациям ВОЗ, анальгетики классифицируются в соответствии с их способностью купировать боль, в зависимости от ее интенсивности: незначительной, от незначительной до умеренной и от умеренной до сильной. Эти характеристики лежат в основе ступенчатой терапии ХБС [1, 3, 4].

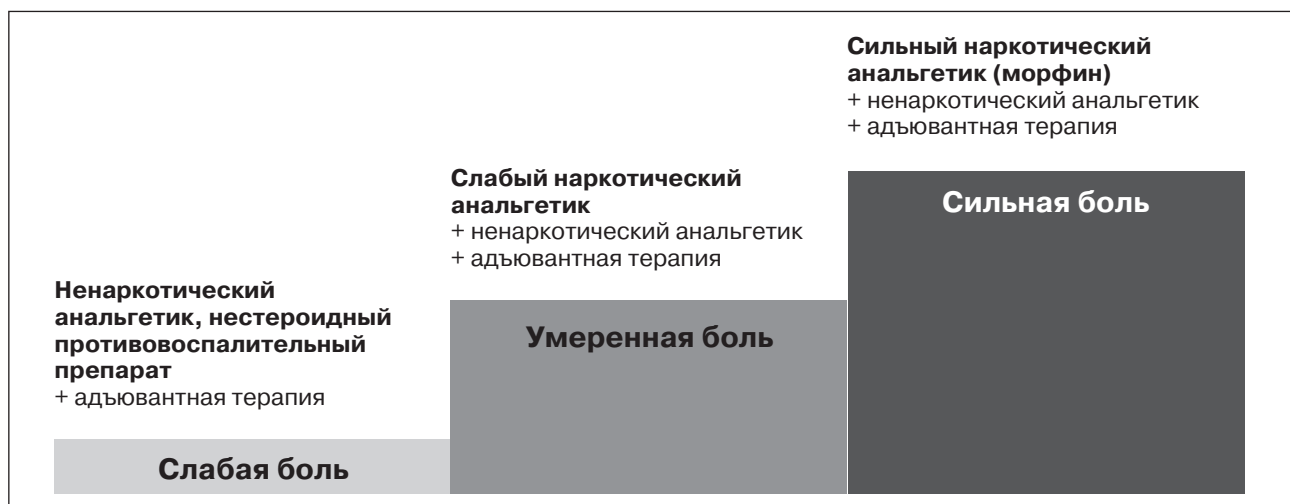
Комплекс фармакологических мер, направленных на контроль ХБС, основан на концептуальном представлении, что боль может быть ликвидирована у 80–90 % больных (включая пациентов с IV стадией опухолевого процесса).

Согласно рекомендациям ВОЗ и Международной ассоциации по изучению боли, концепция современного контроля ХБС также заключается в трехэтапной терапии, но в настоящее время доказана высокая эффективность одновременного применения обезболивающих препаратов и средств адьювантной терапии (рис. 2) [1–3].

Адьювантная терапия ХБС

На всех этапах контроля ХБС необходимо назначение адьювантной терапии (вспомогательной, дополнительной) [1–3, 5].

Адьюванты — это фармакологические средства, у которых основное действие не обезболивание, но которые могут дополнять действие анальгетиков, делая его более эффективным [1, 2, 4]. Некоторые адьюванты имеют соб-


Рисунок 2. Трехступенчатая схема ВОЗ фармакологического обезболивания в паллиативной медицине

ственные анальгетические свойства, поэтому их можно назначать как в монотерапии, так и в сочетании с опиоидными и опиоидными анальгетиками, применять в лечении многих видов ХБС, особенно нейропатического характера. Они могут ослаблять побочные эффекты опиоидов за счет снижения дозы последних без вреда для контроля боли. Адьюванты устраняют симптомы, которые обостряют восприятие боли, снижая тем самым потребность в анальгетиках [1, 2, 4].

К таким лекарственным средствам принадлежат препараты класса антидепрессантов, противосудорожных, анксиолитиков, нейролептиков, снотворных, местных анестетиков, антигистаминных, агонистов центральных альфа-адренорецепторов (табл. 1) [1–3].

Особенности коррекции нейропатической боли

У большинства онкологических больных нейропатическая боль сочетается с ноцицептивной (соматической или висцеральной), что делает необходимым сочетать опиоидные анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты и антинейропатические препараты, но следует помнить о лекарственных взаимодействиях и путях элиминации препаратов [2, 5, 6].

Продолжительные нейропатические боли могут порождать психологические проблемы, которые необходимо решать в каждом конкретном случае индивидуально. Данные, полученные из систематических обзоров, показывают, что трициклические антидепрессанты и противосудорожные препараты одинаково эффективны в лечении нейропатической боли. У онкологических больных, испытывающих нейропатическую боль, ненаркотические и наркотические анальгетики можно комбинировать с трициклическими антидепрессантами или противосудорожными препаратами. Эффективность и переносимость такой терапии следует проверять в течение длительного периода времени [1, 3, 6].

При наличии у больного нейропатического компонента болевого синдрома необходимо начинать терапию со специальных патогенетических средств [1, 3], которыми являются:

- антиконвульсанты (преимущественно габапентиноиды: габапентин и прегабалин);
- антидепрессанты;
- лидокаин (местно в виде крема или пластыря).

Впервые способность к снижению болевых ощущений у пациентов с постгерпетической невралгией и диабетической периферической нейропатией была показана при использовании трициклических антидепрессантов, в частности, amitриптилина, дезипрамина и нортриптилина. Однако неблагоприятный профиль побочных эффектов данных препаратов ограничивает их применение у лиц пожилого возраста [4].

В дальнейшем было показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как дулоксетин и венлафаксин, применяемые для лечения депрессии и обладающие лучшим по сравнению с трициклическими антидепрессантами профилем побоч-

ных эффектов, также оказывают благоприятный эффект на купирование боли различной нейропатической этиологии, в частности, при фибромиалгии, тогда как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как сертралин, флувоксамин, флуоксетин и циталопрам, таким качеством не обладают [7]. Габапентин, прегабалин и другие антиконвульсанты со схожим механизмом действия на кальциевые потенциалзависимые ионные каналы также являются весьма эффективными в лечении различных нейропатических болевых синдромов, обладая при этом менее выраженными побочными эффектами в сравнении с трициклическими антидепрессантами и антиконвульсантами предыдущего поколения [1, 6, 7].

При нейропатических болях рекомендуется начать пероральную монотерапию прегабалином или габапентином, трициклическим антидепрессантом или смешанным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина [1]. Из перечисленных препаратов наилучшей переносимостью обладают прегабалин и габапентин. Эти препараты характеризуются практически полным отсутствием лекарственных взаимодействий и невысокой частотой развития нежелательных явлений. Оба препарата показали свою эффективность в лечении различных нейропатических болей [1, 3, 6, 7].

Однако по сравнению с габапентином прегабалин, обладая линейной фармакокинетикой и значительно более высокой биодоступностью (90 %), оказывает быстрый положительный дозозависимый эффект: в проведенных исследованиях достоверное снижение боли более 60 % от исходного уровня было достигнуто в течение 1–3 дней лечения и сохранялось на протяжении всего курса лечения. Быстрота редукции боли напрямую коррелирует с улучшением сна и настроения у этих больных, удобный режим дозирования прегабалина повышает также комплаентность при лечении этих пациентов и способствует более быстрому улучшению качества жизни. Дозировка прегабалина от 300 до 600 мг/сут является наиболее эффективной по сравнению с плацебо, значительно уменьшая боль и нарушения сна [2, 6, 7].

Эффективность прегабалина в лечении многих патологических состояний, в частности нейропатических болевых синдромов, связывают в первую очередь с изменениями процессов высвобождения нейромедиаторов перевозбужденными нейронами, что опосредовано связыванием вещества с $\alpha 2D$ -субъединицей рецептора, который модулирует ток кальция в пресинаптических терминалях. При нейропатической боли — с угнетением антеградного тока $\alpha 2D1$, что приводит к уменьшению содержания последнего в пресинаптических окончаниях и снижению высвобождения нейромедиаторов и сенситизации нейронов спинного мозга — важного фактора, поддерживающего нейропатическую боль [6]. Показано, что препарат активирует супраспинальные структуры, которые вызывают норадренергическое ингибирование процессов возбуждения и уменьшают выраженность боли. Прегабалин обладает линейной, предсказуемой фармакокинетикой, и в отличие от габапентина при абсорбции не происходит насыщения.

Прегабалин не зв'язується з протеїнами плазми і не метаболізується в печені, поэтому не обладает фармакокінетическими взаємодіями з другими препаратами. Таким образом, фармакокінетические характеристики прегабалина позволяют использовать его при ХБС особенного нейрогенного генеза, для лечения которого часто применяют полифармакотерапию — как для уменьшения боли, так и с целью терапии сопутствующей патологии [6, 7].

Прегабалин показан для адьювантной терапии болевого синдрома при онкологических заболеваниях. Группой исследователей по изучению нейропатической боли IASP прегабалин рекомендован в качестве препарата первой линии для терапии нейропатической боли, Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) — в качестве средства первой линии при таких патологических состояниях, как диабетическая нейропатия, постгерпетическая невралгия и нейрогенная боль центрального генеза, Американской академией неврологии — для лечения диабетической полинейропатии. Таким образом, в клинической практике прегабалин применяется при боли самого различного происхождения.

Список литературы

1. Ripamonti C.I. et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines // *Annals of Oncology*. — 2011. — № 22(Suppl. 6). — vi69-vi77.
2. Уніфікований клінічний протокол паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі, затверджений Наказом МОЗ України від 25.04.2012 № 311.
3. Davies A.N. et al. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland // *Eur. J. Pain*. — 2009 Apr. — № 13(4). — P. 331-8.
4. Wengström Y. et al. European Oncology Nursing Society breakthrough cancer pain guidelines // *Eur. J. Oncol. Nurs.* — 2014 Apr. — № 18(2). — P. 127-31.
5. Bennett M.I. et al. Pregabalin for the Management of Neuropathic Pain in Adults with Cancer: A Systematic Review of the Literature // *Pain Medicine*. — 2013. — № 14. — P. 1681-168.
6. Moore R.A. et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2014. — Is. 4. — Art. No.: CD007938.

Получено 21.03.16
NEOG-PUB-042016-010 ■

Євтушенко І.О., Марусиченко В.В.
ІНВХ ім. В.К. Гусака, м. Київ, Україна

АД'ЮВАНТНА ТЕРАПІЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ БОЛЬОВОМУ СИНДРОМІ (НАУКОВИЙ ОГЛЯД)

Резюме. Проблема хронічного болю через велику поширеність і різноманіття форм є важливою і значущою в багатьох країнах. Для лікування використовуються неопіодні й опіодні анальгетики. В даний час широкого поширення набули препаративні ад'юванти. Це фармакологічні засоби, у яких основною дією не є знеболювання, але які можуть доповнювати дію анальгетиків, роблячи його більш ефективним. Фармакокінетичні характеристики

прегабалину дозволяють використовувати його при хронічному больовому синдромі особливого нейрогенного генезу, для лікування якого часто застосовують поліфармакотерапію — як для зменшення болю, так і з метою терапії супутньої патології.

Ключові слова: хронічний больовий синдром, знеболювання, ад'юванти, прегабалин.

Yevtushenko I.A., Marusychenko V.V.
Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after V.K. Husak, Kyiv, Ukraine

ADJUVANT THERAPY IN CHRONIC PAIN SYNDROME (SCIENTIFIC REVIEW)

Summary. The problem of chronic pain is an important and significant in many countries due to the high prevalence and diversity of forms. Opioid and non-opioid analgesics are applied for the treatment. Currently, adjuvants have been widely used. The main action of these pharmacological agents is not analgesia, but they can complement the action of analgesics, making it more efficient. The pharmacokinetic

characteristics of pregabalin make it possible to use it in chronic pain syndrome, especially of neurogenic origin, for the treatment of which polypharmacotherapy is often used — both to reduce the pain, and to treat the comorbidity.

Key words: chronic pain syndrome, anesthesia, adjuvants, pregabalin.