

В.Г. Безшейко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Менеджмент пациентов с центральной постинсультной болью: в фокусе — прегабалин

Хроническая боль — распространенная проблема, с которой сталкивается значительная часть населения Земли. По разным данным, 8–60% людей хотя бы раз в жизни соответствовали критериям для ее констатации. Нейропатическая боль — частный случай хронической боли, связанный не с прямой реакцией организма на физический раздражитель, а с повреждением нервной системы. Пациенты с этим видом боли нуждаются в лечении, отличном от такового при других видах боли. В статье представлены данные относительно диагностических и лечебных аспектов ведения таких пациентов с акцентом на фармакотерапию, в частности прегабалин.

Ключевые слова: нейропатическая боль, центральная постинсультная боль, лечение, прегабалин.

Актуальность проблемы

Нейропатическая боль (НБ) — состояние, характеризующееся болью вследствие повреждения или дисфункции периферической/центральной нервной системы (Vouhasstra D. et al., 2008). Это классическое определение часто подвергают критике из-за слова «дисфункция», которое является довольно расплывчатым и широким понятием (Bacopija M., 2003), однако его рекомендует придерживаться Международная ассоциация по изучению боли (International Association of the Study of Pain — IASP) (Merskey H., Bogduk N., 1994).

НБ часто оценивают как наиболее сложный для купирования болевой синдром; во многих случаях исходы оказываются неудовлетворительными. НБ ассоциирована с существенной утратой трудоспособности и снижением качества жизни, пациенты с этим видом боли стали частыми потребителями медицинских услуг (Schaefer C. et al., 2014).

По данным обзоров эпидемиологических исследований, распространенность НБ колеблется в пределах 0,9–17,9% (в большинстве работ — 6–8%) и зависит от того, что исследователи вкладывали в это понятие. Очевидно, что проблема подбора эффективного лечения при этом состоянии чрезвычайно актуальна (van Naecke O. et al., 2014).

Центральная НБ (ЦНБ) обычно развивается вследствие повреждения или заболевания центральной нервной системы (ЦНС). По эпидемиологическим данным она развивается у 8% постинсультных пациентов, у 25% — с рассеянным склерозом и у 40–50% — с прямой спинного мозга (Finnelup N.V., Jensen T.S., 2007). Кроме того, она часто сопровождается опухолью головного и спинного мозга, а также другие заболевания ЦНС.

Постинсультная боль

Боль после инсульта — распространенная проблема, охватывающая около 1/3 всех случаев инсульта. Постинсультная боль может возникать в мышцах, суставах, внутренних органах или иметь центральный генез (повреждение ЦНС).

В одном из исследований, посвященном данной проблеме, группа ученых наблюдала 275 пациентов на протяжении 6 мес после инсульта. У 45,8% из них отмечен тот или иной вид боли, которая отсутствовала до инсульта. Если брать всю выборку, у 13,1% на протяжении периода наблюдения регистрировали головную боль, у 16,4% — боль в плечевом суставе, у 11,7% — в других суставах, у 24,1% — другие виды боли. Критериями центральной постинсультной боли (ЦПБ) соответствовали 10,5% пациентов (Hansen A.P. et al., 2012).

Согласно обширным эпидемиологическим данным, наиболее распространенные типы постинсультной боли включают гемиплегическую боль в плече, боль из-за болезненных спазмов или спастичности, постинсультную головную боль и ЦПБ. При этом у пациентов может присутствовать несколько типов боли. Факторы риска постинсультной боли включают молодой возраст, женский пол, тяжелый инсульт, спастичность, сахарный диабет, сенсорные нарушения, депрессию, наличие боли до инсульта (Kong K.H. et al., 2004).

Постинсультная боль может снижать качество жизни пациента, способствовать повышенной утомляемости, усложнить реабилитацию, нарушать сон, приводить к депрессии и снизить социальное функционирование. Кроме того, в долгосрочной перспективе она повышает смертность. Так, по результатам исследования «Berget stroke study», наличие постинсультной боли повышало риск смерти на протяжении периода наблюдения (185–757 дней) в 2,4 раза при значимой статистической достоверности (Naess N. et al., 2010).

ЦПБ — это ЦНБ, при которой боль возникает вследствие прямого повреждения в центральной соматосенсорной нервной системе. Важно понимать различие между ноцицептивной и НБ у пациентов, перенесших инсульт, поскольку лечение при этих состояниях различно. В клинической практике часто провести различие может быть довольно затруднительно, тем более, что эти два вида боли могут отмечаться у одного пациента.

Критерии IASP для постинсультной боли представлены в табл. 1.

Таблица 1. Критерии ЦПБ (IASP, 2015)

№	Критерий, который должен быть оценен у каждого пациента	Комментарии
1	Исключение других вероятных причин боли	Нет других очевидных причин боли. Нет прямой взаимосвязи с движением, воспалением или другим локальным повреждением ткани. Описание боли как жгучей, болезненно холодной или похожей на электрические
2	Боль с отчетливым нейропатическим характером распределения	Боль унимпериальная или отходящая в части тела, соответствующие зоне цереброваскулярного повреждения
3	Инсулт в анамнезе	Внезапное повышение неврологического статуса с болью, которая начинается во время или сразу после инсульта
4	Распределение в различных нейропатических областях при клиническом неврологическом обследовании	Выявление позитивных или негативных сенсорных признаков в нейропатическом возможном области; боль исключается в границах сенсорных признаков
5	Наличие релевантных сосудистых повреждений по данным визуализации	Визуализация области повреждения может объяснить распределение сенсорных признаков (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография)

*Возможна ЦПБ — критерий 1 + 2 + 3; вероятна ЦПБ — критерий 1 + 2 + 3 и 4 или 5; ЦПБ — наличие всех критериев.

Как отмечает IASP, у большинства пациентов ЦПБ возникает либо сразу, либо на протяжении первых 1–3 мес после инсульта, и начало боли обычно незаметное. Симптомы варьируют от незначительной дизестезии до очень сильной боли. У большинства пациентов боль носит умеренный характер (ASP, 2015). По данным популяционных исследований, по 10-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ) пациенты оценивают интенсивность боли в среднем в 5 баллов. В 50% случаев отмечают гипералгезию и холодную аллодинию (Kil H. et al.,

2011). Боль могут провоцировать не только внешние, но и внутренние стимулы, например стресс или эмоции. Обычно боль хроническая, часто длится несколько лет, постоянная, со стабильной интенсивностью, но у некоторых пациентов последняя со временем может снижаться (Klit H. et al., 2014). Сенсорные нарушения у пациентов с ЦПБ обычно включают жжение, покалывание, пульсирование, ощущение сжатия, спазмирование, тупую, стреляющую боль (IASP, 2015).

Иногда возможна комбинация позитивных и негативных сенсорных модальностей, которая проявляется при детальном неврологическом осмотре. Так, возможна утрата одной сенсорной модальности с повышенной чувствительностью к другой, например утрата чувствительности к теплу и гиперчувствительность при прикосновении. Изменение температурной чувствительности отмечают практически у всех пациентов с ЦПБ. Это можно объяснить тем, что обработка температурной сенсорной информации происходит через спиноталамический путь, а то же время у постинсультных пациентов с ЦПБ этот путь практически во всех случаях поврежден. Например, при обследовании 27 постинсультных пациентов с ЦНБ в рамках научного исследования J. Воіе и соавторов (1988) у всех отмечены повреждения в спиноталамических кортикальных путях.

Подходы к лечению пациентов при НБ

Согласно современным рекомендациям, в качестве терапии первой линии (основного лечения) при НБ применяют несколько групп препаратов (Dworkin R.H. et al., 2010):

1. Антидепрессанты. К этой группе на сегодняшний день относят селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Ранее также предлагали применять трициклические антидепрессанты, однако из-за побочных эффектов их прием рекомендуют ограничивать.

2. α_2 - β -лиганды кальциевых каналов (габалентин и прегабалин). Эффективность прегабалина и габалентина находится на одном уровне, однако первый обладает более линейной фармакокинетикой, что обеспечивает более удобный подбор дозы. Лечение обоими препаратами рекомендуют начинать с более низких доз с постепенной титрацией для снижения риска возникновения нежелательных явлений.

3. Топический лидокаин. Пластыри с 5% лидокаином в рамках исследований продемонстрировали хорошую эффективность и переносимость при периферической НБ.

Если контролировать боль с помощью вышеуказанных препаратов не удается, используют терапию второй и третьей линии (Dworkin R.H. et al., 2010):

1. Трамадол. Препарат позволяет достичь быстрого снижения интенсивности боли. Возможно, его эффективность ниже, чем у опиоидных анальгетиков, однако его применение ассоциировано с меньшим риском зависимости, чем у последних.

2. Опиоидные анальгетики. Оказывают облегчение при НБ больше, чем плацебо. В сравнении с антидепрессантами и прегабалином/габалентином обладают как минимум сопоставимой эффективностью. Однако в связи с сомнительной безопасностью приема в длительной перспективе их относят к препаратам второй линии.

3. Определенную эффективность могут иметь некоторые другие антидепрессанты (бупропион, циталопрам, пароксетин), противоэпилептические средства (карбамазепин, ламотриджин, окскарбазепин, топирамат, вальпроевая кислота), мемантин, топический капсаицин. Однако данные об их эффективности носят ограниченный характер и недостаточны для включения этих препаратов даже в качестве терапии второй линии.

Что касается только ЦНБ, то при этом состоянии IASP рекомендуют применять (Dworkin R.H. et al., 2010):

1. Трициклические антидепрессанты — при ЦПБ.

2. α_2 - β лиганды кальциевых каналов (габалентин и прегабалин) — при ЦПБ и ЦНБ вследствие повреждения спинного мозга.

3. Трамадол — при ЦНБ вследствие повреждения спинного мозга. При других вариантах ЦНБ или отсутствии эффекта от этих препаратов следует выбрать другие из общего списка при НБ.

Эффективность прегабалина при ЦНБ (включая ПНБ)

Современные клинические руководства включают прегабалин в качестве терапии первой линии при ЦНБ на основании данных рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых продемонстрирована его эффективность. Обзор этих на-

учных работ позволяет судить о необходимой дозировке и ожидаемых клинических эффектах.

Считается, что с учетом общего происхождения лечение при ЦНБ вследствие разных причин (инсульт, повреждение спинного мозга и др.) должно быть схожим. В рамках исследований, направленных на оценку эффективности того или иного вида терапии, в качестве выборки также отбирали пациентов с ЦНБ различного происхождения.

Результаты одного из таких исследований опубликованы в журнале «Pain» (Vranken J.H. et al., 2008). Окончательная выборка в нем составила 40 пациентов с ЦНБ, которых случайным образом распределили на две группы с назначением прегабалина в дозе 150 мг или плацебо на протяжении 4 нед. В последующем, если эффекта было недостаточно, дозу прегабалина повышали еще на 150 мг при максимальной суточной дозе 600 мг. Для оценки боли применяли ВАШ и индекс потери трудоспособности из-за боли (Pain Disability Index).

После курса лечения в группе плацебо по 10-балльной ВАШ количество баллов осталось практически неизменным (уменьшилось с 7,4 до 7,3), в то время как в группе прегабалина оно существенно уменьшилось — с 7,6 до 5,1 ($p=0,01$). Это же касается и индекса потери трудоспособности из-за боли. В группе плацебо он повысился с 41,7 до 43,3 балла, а в группе прегабалина — снизился с 39,9 до 35,7 балла. Кроме того, в группе прегабалина отмечено достоверное улучшение качества жизни. Частота побочных эффектов в исследуемых группах достоверно не отличалась.

Еще в одном рандомизированном контролируемом исследовании оценивали эффективность и переносимость прегабалина при длительном применении (Opouchi K. et al., 2014). Всего пролечено 103 пациента с ЦНБ, у большинства из которых она была ассоциирована с перенесенным инсультом. Прегабалин или плацебо пациенты принимали на протяжении 52 нед. Дозу препарата постепенно повышали с 75 до 600 мг/сут. Титрацию проводили согласно рекомендациям для минимизации возможных побочных эффектов. Результаты в контексте снижения интенсивности боли показаны на рисунке.

Также в рамках этого исследования оценивали безопасность применения прегабалина. Всего в рамках курса лечения 87,4% пациентов испытывали хотя бы одно нежелательное явление, наиболее распространенными из которых были сонливость, увеличение массы тела, головокружение и периферический отек.

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании также оценена эффективность прегабалина при ЦНБ вследствие повреждения спинного мозга (Siddall P.J. et al., 2006). Выборка составила 137 пациентов, принимавших прегабалин в гибких дозах (150–600 мг/сут) или плацебо на протяжении 12 нед. При необходимости назначали дополнительную терапию. Как видно из табл. 2, помимо того, что прегабалин достоверно существенно снижал интенсивность боли, он также улучшал сон пациентов и уменьшал выраженность симптомов тревоги.

Оценка эффективности прегабалина в рамках Кокрановских систематических обзоров

Отдельно отметим результаты Кокрановского систематического обзора, посвященного проблеме лечения при ЦНБ. Систематические обзоры, проведенные Кокрановским сотрудничеством, пользуются большим авторитетом среди научного медицинского сообщества, поскольку проводятся специалистами всего мира на добровольной основе и не имеют конфликта интересов.

Последний Кокрановский обзор по данной тематике датирован 2013 г. В нем P.J. Wiffen и соавторы провели оценку эффективности противоэпилептических средств при НБ и фибромиалгии. Эффективность прегабалина оценена в 19 исследованиях. Наиболее часто при ЦНБ его назначали в дозе 600 мг/сут. Среди всех изучаемых препаратов только прегабалин имел хорошую доказательную базу по ЦНБ, достаточную для анализа. Получены следующие результаты:

1. В сравнении с плацебо прегабалин в 3,6 раза чаще позволял достичь снижения интенсивности боли на $\geq 50\%$. При этом NNT (количество пациентов, которое необходимо пролечить для достижения одного дополнительного случая снижения интенсивности боли на $\geq 50\%$) составило 5,6.

2. В сравнении с плацебо прегабалин в 3,1 раза чаще позволял достичь снижения интенсивности боли на $\geq 30\%$. NNT в контексте этого показателя составило 3,5.

Таблиця 2. Ефективність прегабаліна при ЦНБ після пошкодження спинного мозгу (Siddall P.J. et al., 2006)

Показатель	Плацебо		Прегабалін		95% довірительний інтервал	Достовірність різниці між прегабаліном і плацебо
	Исходные значения	После лечения	Исходные значения	После лечения		
11-балльная шкала боли	6,73	6,27	6,54	4,62	0,92–2,15	<0,001
Нарушение сна	4,98	4,71	4,22	2,79	0,77–1,97	<0,001
100-балльная ВАШ	73,1	68,5	89,1	49,2	10,0–25,2	<0,001
Тревога по HADS (0–28 баллов)	8,67	7,49	6,74	5,16	0,03–2,09	0,043
Депрессия по HADS (0–28 баллов)	6,61	6,29	5,86	5,44	-0,65...1,37	0,482

HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии.



Рисунок. Эффективность прегабаліна при ЦНБ различного генеза (Onouchi K. et al., 2014): изменение интенсивности боли на протяжении курса лечения

Еще один Кокрановский обзор был посвящен отдельно только эффективности прегабаліна при всех видах хронической и острой боли у взрослых (Moore R.A. et al., 2009). В рамках исследования получены аналогичные предыдущей работе результаты касательно ЦНБ. В дополнение авторы также оценили вероятность отмены препарата из-за недостатка эффективности у пациентов с ЦНБ. Установлено, что вероятность такого исхода при применении прегабаліна в >3 раза ниже в сравнении с плацебо. Что касается побочных эффектов, то при применении дозы 600 мг/сут чаще, чем в группе плацебо, отмечали сонливость (в 2,5 раза) и головокружение (в 2 раза). Вероятность отмены препарата из-за побочных эффектов была в 1,5 раза выше, чем у плацебо. В заключение авторы отмечают, что прегабалін доказал эффективность в рамках Кокрановского обзора в лечении пациентов с нейропатическим болевым синдромом, с ЦНБ включительно.

Выводы

ЦНБ, включая постинсультную боль, — распространенное состояние, негативно влияющее на качество жизни и повседневное функционирование пациентов и, соответственно, диктующее необходимость рациональной фармакотерапии. ЦНБ довольно сложна в лечении, и даже с учетом проведения наиболее эффективной фармакотерапии у большинства пациентов все же не удается полностью устранить боль.

В рамках исследований наибольшую эффективность при ЦНБ показали трициклические антидепрессанты, антиконвульсанты (прегабалін, габапентин) и опиоидные анальгетики. Учитывая соотношение эффективности/безопасность, клинические руководства отдают предпочтение прегабаліну как терапии первой линии при ЦНБ после инсульта и повреждения спинного мозга.

Список использованной литературы

Backonja M. (2003) Defining neuropathic pain. *Anesth Analg.*, 97: 785–790.
 Bolvin J., Leffon G., Johansson I. (1989) Central post-stroke pain: a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain*, 37: 173–185.
 Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N. et al. (2008) Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*, 136(3): 300–307.
 Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. (2010) Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin. Proc.*, 85(3): S3–S14.
 Finneup N.B., Jensen T.S. (2007) Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 3(6): 885–891.
 Hansen A.P., Marcussen N.S., Kilt H. et al. (2012) Pain following stroke: A prospective study. *Experimental & Clinical Neurology*, 16(8): 1128–1136.
 International Association for the Study of Pain (2015) Diagnosis, prevalence, characteristics, and treatment of central poststroke pain. *Pain Clinical Updates*, 23(3): 1–7.
 Kilt H., Finneup N.B., Andersen G., Jensen T.S. (2011) Central poststroke pain: a population-based study. *Pain*, 152(4): 818–824.
 Kilt H., Hansen A.P., Marcussen N.S. et al. (2014) Early evoked pain or dysesthesia is a predictor of central poststroke pain. *PAIN*, 155(12): 2699–2706.

Kong K.H., Woon V.C., Yang S.Y. (2004) Prevalence of chronic pain and its impact on health-related quality of life in stroke survivors. *Arch. Phys. Med. Rehab.*, 85(1): 35–40.
 Merskey H., Bogduk N. (1994) Classification of chronic Pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. IASP Press, Seattle, Wash.
 Moore R.A., Straube S., Wiffen P.J. et al. (2009) Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3: CD007076.
 Naess H., Lunde L., Brogger J., Waje-Andreassen U. (2010) Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study. *J. Neurol.*, 257(9): 1446–1452.
 Onouchi K., Koga H., Yokoyama K., Yoshiyama T. (2014) An open-label, long-term study examining the safety and tolerability of pregabalin in Japanese patients with central neuropathic pain. *J. Pain Res.*, 7: 439.
 Schaefer C., Sadosky A., Mann R. et al. (2014) Pain severity and the economic burden of neuropathic pain in the United States: BEAT Neuropathic Pain Observational Study. *ClinicoEcon. Outcomes Res.*, 6: 483–496.
 Siddall P.J., Cousins M.J., Otte A. et al. (2006) Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Neurology*, 67(2): 1792–1799.
 van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A. et al. (2014) Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *PAIN*, 155(4): 654–662.
 Vranken J.H., Dijkstra M.G.W., Kruis M.R. et al. (2008) Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*, 136: 150–157.
 Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A. et al. (2013) Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11: CD010567.

Менеджмент пацієнтів із центральним післяінсультним болем: у фокусі — прегабалін

В.Г. Безшейко

Резюме. Хронічний біль — поширена проблема, з якою стикається значна частина населення Землі. За різними даними, 8–60% людей хоча б раз у житті відповідали критеріям для його констатації. Нейропатичний біль — окремий випадок хронічного болю, пов'язаний не з прямою реакцією організму на фізичний подразник, а з пошкодженням нервової системи. Пацієнти з цим видом болю потребують лікування, яке відрізняється від такого при інших видах болю. У статті представлено дані щодо діагностичних та лікувальних аспектів ведення таких пацієнтів з акцентом на фармакотерапію і зокрема прегабалін.

Ключові слова: нейропатичний біль, центральний післяінсультний біль, лікування, прегабалін.

Management of patients with central post-stroke pain: focus on pregabalin

V.G. Bezsheiko

Summary. Chronic pain is a common problem faced by a large part of the world's population. According to the different data, from 8% to 60% of people in their lifetime met the criteria for its diagnosis. Neuropathic pain is a particular case of chronic pain, which is not associated with direct reaction of the organism to a physical stimulus, but with damage of the nervous system. Patients with neuropathic pain require treatment that differs from it for other types of pain. The article provides data on the neuropathic pain diagnostic and therapeutic aspects with an emphasis on pharmacotherapy and pregabalin particularly.

Key words: neuropathic pain, central post-stroke pain, treatment, pregabalin.

Адрес для переписки:

Безшейко Віталій Григорьевич
 01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
 Національний медичний університет імені А.А. Богомольця,
 кафедра психосоматичної медицини і психотерапії
 E-mail: vitaliybezsh@gmail.com

Получено 23.08.2017