



Боль – ключевое слово в медицине

Академик РАМН А.М. Вейн говорил, что «боль – одно из самых частых проявлений различных патологических процессов». Именно поэтому определение причины боли и разработка «оптимальных и рациональных путей обеспечения адекватной анальгезии» – одна из основных задач невролога. В рамках VII Ежегодной научно-практической конференции «Вейновские чтения» 5 февраля 2011 г. состоялся сателлитный симпозиум «Инновационные технологии в лечении боли». Симпозиум был организован при участии одного из мировых лидеров в области болеутоляющей терапии, входящего в тройку ведущих компаний, занимающихся разработкой инновационных лекарственных форм, – независимой научно-исследовательской и международной фармацевтической компании «Грюненталь ГмбХ» (Grünenthal GmbH).

Российские неврологи еще в конце 1970-х гг. познакомились с уникальной разработкой компании «Грюненталь» – препаратом Трамал, принесшим компании мировую известность. На симпозиуме «Инновационные технологии в лечении боли» ведущие специалисты говорили о международном опыте применения новых препаратов компании –

Залдиар и Версатис (в США – Лидодерм). Докладчики обозначили факторы, позволяющие врачам эффективнее лечить пациентов, представили данные многочисленных исследований и мнения экспертов, рассказывали о собственном клиническом опыте применения этих препаратов.

ВОЗ уполномочена заявить

Несмотря на то, что вопросы выбора лекарственного препарата для терапии боли (с учетом индивидуальных особенностей пациента) часто поднимаются на неврологических форумах, эта проблема не становится менее актуальной. Боль остается одной из наиболее частых причин обращения за врачебной помощью. О современных принципах фармакотерапии боли слушателям симпозиума рассказал Сергей Кенсариневич Зырянов (д.м.н, проф. кафедры клинической фармакологии РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России). Сергей Кенсариневич привел следующую статистику: у 15–20% американцев хотя бы 1 раз в год отмечается острый болевой синдром, а 25–30% жителей США страдают от хронической боли. Большинство исследователей склоняются к тому, что распространенность боли среди населения составляет от 7 до 64%, а хронической боли – от 7,6 до 45%. Чаще всего боль появляется в спине, шее, голове, суставах и мышцах. По данным проведенного в 2002 г. в США исследования, наиболее частая локализация болевого синдрома (46%) – нижняя часть спины (схожие данные были получены испанским популяционным исследованием в 2003 г. – почти 51%). Далее по убыванию: головная боль, боль в животе, лицевые боли, боли в грудной клетке. При

этом число людей, страдающих излечимой болью, но не получающих адекватной медицинской помощи, довольно велико. Профессор Зырянов подчеркнул, что боль необходимо лечить своевременно, эффективными средствами в оптимальных дозах. При несоблюдении принципов и современных подходов к лечению боли происходят нейрональные изменения, бороться с которыми сложнее, чем с первопричиной: формируются стереотипное болевое поведение, болевая память.

Универсального способа терапии боли не существует. Современная концепция лечения боли, принятая мировым неврологическим сообществом, изначально была разработана ВОЗ для купирования боли, обусловленной онкозаболеваниями. Согласно данной концепции ненаркотические и наркотические анальгетики назначаются по трехступенчатой схеме, состоящей из последовательного применения анальгетиков с возрастающей силой действия в сочетании с адъювантной терапией по мере увеличения интенсивности боли (I ступень – нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и лидокаин местно; II – слабый опиоид и НПВС (в ряде случаев); III – наркотические анальгетики).

Как лечат в России?

Профессор Зырянов представил результаты исследования, проведенного специалистами РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России. Было проведено анкетирование врачей (почти 2000 человек из 14 городов) и проанализированы их ответы. Результаты оказались вполне предсказуемыми и соответствуют зарубежным исследованиям, о которых говорилось выше. Самая распро-



Сателлитный симпозиум компании «Грюненталь ГмбХ»

страненная причина обращения к врачу – это умеренная, сильная или очень сильная боль (слабую боль пациенты лечат самостоятельно). Чаще других возникают жалобы на боль в спине, опорно-двигательном аппарате, суставах и мышцах. Однако «наши врачи выписывают больным НПВС или анальгетики-антипиретики. Заметьте, это не при слабо выраженном, а при умеренном и выраженном болевом синдроме. Соответственно, абсолютное большинство наших пациентов не получают эффективного и рационального лечения болевого синдрома. Сами врачи (около 40%) признают, что это лечение недостаточно безопасно», – прокомментировал ситуацию профессор С.К. Зырянов. Далее он подробно остановился на преимуществах и недостатках НПВС, которые так часто назначают российские неврологи. Несмотря на кажущееся разнообразие этих препаратов, механизм действия у них одинаков. Безусловно, НПВС (более 30 млн людей в мире ежедневно принимают их) обладают целым рядом свойств: в первую очередь противовоспалительным, а также обезболивающим, жаропонижающим, иногда иммунодепрессивным. Однако НПВС – это препараты с достаточно сложным профилем безопасности. В США неблагоприятные побочные реакции на НПВС ежегодно приводят более чем к 100 000 госпитализаций и 16 500 летальных исходов. Профессор Зырянов привел данные зарубежной статистики: применение лекарственных средств этой группы может сопровождаться развитием целого ряда побочных реакций. Так, более чем у 10% пациентов, получающих НПВС, отмечается изменение агрегационных свойств тромбоцитов, в 1–10% случаев развиваются желудочное или тонкокишечное кровотечение, язвы ЖКТ и их перфорация, у 1% больных выявляются побочные эффекты со стороны ЦНС, гепатотоксич-

ность, сыпь, почечная недостаточность и бронхоспазм. Недавно были обнаружены кардиотоксические свойства НПВС. Согласно проведенным исследованиям, диклофенак повышает риск развития инфаркта в 1,7 раза, индометацин – в 1,3 раза. НПВС может спровоцировать атеротромботический процесс, применение НПВС является независимым фактором риска развития артериальной гипертензии (в 1,4 раза), особенно у лиц старше 60 лет. Кроме того, применение этих средств зачастую сопровождается риском развития почечной недостаточности (более чем в 2 раза), угнетением биосинтетических процессов в хрящевой ткани. Чаще всего пациентов, конечно, беспокоят побочные действия НПВС со стороны ЖКТ. По данным метаанализа, наименьшая способность вызывать эрозию ЖКТ выявлена у ибупрофена. Если взять этот показатель за единицу, то у диклофенака эта способность будет в 2,3 раза выше, у аспирина – в 4,8 раза, у индометацина – в 8 раз, а у любимого российскими врачами кетопрофена – почти в 10 раз! Многие врачи, выписывая своим пациентам селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, предполагают, что оберегают их от развития эрозий и язв. Однако результаты исследований свидетельствуют о том, что частота развития язв в случае применения неселективных НПВС – 17%, коксибов – 16%. Профессор Зырянов подчеркнул, что препаратами выбора в терапии умеренно выраженного болевого синдрома являются опиоидные анальгетики. Кроме известного кодеина (анальгетика, эффективность которого, к сожалению, плохо предсказуема: в результате процессов деметилирования кодеин в организме человека превращается в морфин, но у целого ряда пациентов эффективность этого ферментного пути снижена), есть еще декстропропоксифен, который в России практически не представлен, и трамадол.



Фармакологическая эффективность трамадола, синтезированного в исследовательских лабораториях компании «Грюненталь» еще в 1962 г. (зарегистрирован в Германии в 1973 г.), на 20% обеспечивается его действием на опиоидные рецепторы, а на 80% – за счет того, что он ингибирует обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина. Эффективность опиоидных наркотических средств несколько выше эффективности трамадола, однако трамадол практически не влияет на дыхательный центр, не вызывает эйфорию, запоры и другие неблагоприятные побочные реакции, характерные для опиоидных анальгетиков. Например, по данным метаанализа, проведенного на основании результатов многочисленных исследований Залдиара, оказалось, что его применение безопасно даже у пожилых (при сравнении частоты развития побочных реакций в молодой и пожилой популяциях различий практически не оказалось).

С.К. Зырянов



Следуя схеме обезболивания ВОЗ, в ряде ситуаций (вторая ступень) к слабому опиоидному анальгетику рекомендовано добавлять НПВС. С точки зрения клинического фармаколога в качестве этого компонента как нельзя лучше подходит парацетамол (рис. 1). На сегодняшний день существует мнение, что именно этот препарат совершенно уникально действует на циклооксигеназу, причем на особый изофермент – цикло-

оксигеназу-3. Именно поэтому парацетамол не вызывает эрозий и язв, развития кардиотоксических эффектов и т. п. Известно немало клинических исследований, подтверждающих преимущества комбинаций анальгетиков, прежде всего опиоидов, с НПВС (парацетамолом). Такая комбинация обеспечивает более сильную анальгезирующую активность (синергетическое действие), нежели каждое из лекар-

ственных средств по отдельности, следовательно, терапевтический эффект достигается при значительно меньших дозах компонентов. Это, в свою очередь, приводит к минимизации побочных реакций при приеме указанных препаратов. За рубежом комбинации парацетамола с опиоидами являются наиболее часто используемыми обезболивающими средствами и рекомендованы ВОЗ для лечения умеренной и сильной боли.

Примером такой «классической» рациональной болеутоляющей комбинации в последние годы стал препарат Залдиар. Его выраженный анальгетический эффект проявляется за счет сочетания различных механизмов действия, каждый из которых вносит вклад в снижение болевого ощущения: парацетамол обеспечивает быстрое наступление обезболивающего действия, а трамадол – пролонгированность эффекта. При этом содержание трамадола в Залдиаре уменьшено до 37,5 мг, а парацетамола – до 325 мг. Выбор этого соотношения (1:8,67) не случаен – в ряде исследований *in vitro* было доказано: именно в этом соотношении препараты оказывают адекватную аналгезию при минимальном количестве побочных эффектов. На сегодняшний день эта комбинация достаточно хорошо изучена, и ее эффективность доказана в лечении послеоперационной боли, в терапии мигрени и др. (рис. 2). Большой интерес у участников симпозиума вызвали результаты российского исследования, представленные профессором Зыряновым. «Целью исследования было установление эффективности и безопасности применения препарата Залдиар при остром (продолжительностью не менее 7 дней) и хроническом болевом синдроме различной этиологии». Ученые из РГМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России проанализировали 455 историй болезни из 24 медицинских учреждений России. Средний воз-

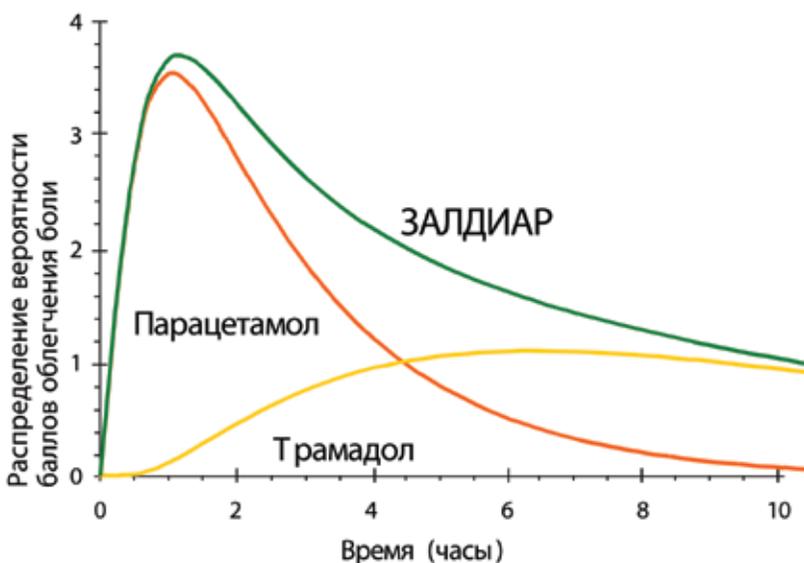


Рис. 1. Рациональная комбинация: комплементарная фармакокинетика

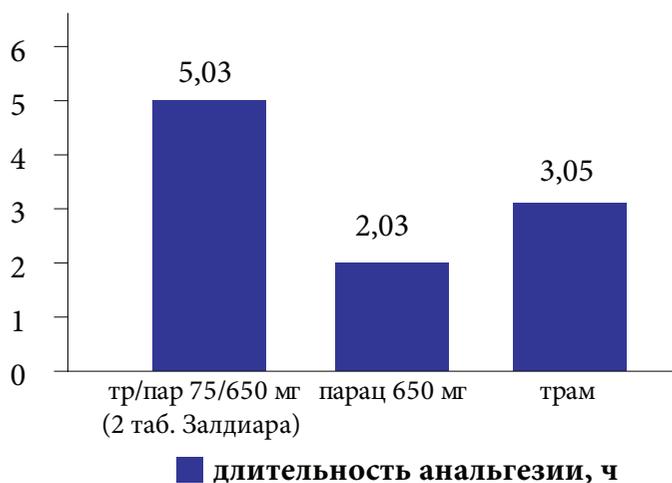


Рис. 2. Эффективность аналгезии Залдиаром (метаанализ 3 исследований, 1197 пациентов с послеоперационной зубной болью)

ЗАЛДИАР®

ЕСЛИ БОЛЬ ЗАЯВЛЯЕТ О СЕБЕ

БЫСТРО И БЕЗОПАСНО КУПИРУЕТ БОЛЬ

ОБЕЗБО-
ЛИВАЮЩИЙ
ПРЕПАРАТ
С УНИКАЛЬНЫМ
ПРОФИЛЕМ
БЕЗОПАС-
НОСТИ*



* Исследование «Фармакоэпидемиологическая экспертиза эффективности и безопасности применения препарата Залдиар в терапии острого и хронического болевого синдрома (кафедра клин. фарм. ФУВ РГМУ, 2007, зав. кафедрой, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор Ю.Б. Белоусов)

Версатис
ТТС с 5% лидокаином

препарат первой линии для лечения
нейропатической боли любого генеза*

*Согласно решению Конгресса по нейропатической боли (июнь 2007, Берлин)



ООО «Грюненталь»: 125040, Москва, ул. Правды, 26
info@grunenthal.ru



А.Б. Данилов раст пациентов – старше 40 лет. Этиология болевого синдрома: остеохондроз различных отделов позвоночника с корешковым синдромом, посттравматические боли (переломы трубчатых костей), полинейропатии различной этиологии, остеоартроз, головная боль напряжения, мигрень (простая форма). У большинства пациентов (74,3%) отмечались скелетно-мышечные боли. Выраженность болевого синдрома оценивалась по цифровой рейтинговой шкале NRS, где 0 баллов – отсутствие боли, а 5 – мучительная боль. Исходная оценка выраженности болевого синдрома до начала обезболивающей терапии составила $4,14 \pm 0,06$ балла. В стартовой терапии болевого синдрома в реальной клинической практике назначали 33 торговых наименования лекарственных средств. Однако проводимая анальгезия была неэффективна: она не обеспечивала достаточного облегчения состояния больно-го (в 48,9–89,4% случаев), у зна-

чительного числа больных возникали побочные реакции, поэтому требовалось проведение повторного курса фармакотерапии. Некоторые данные удивили самих исследователей, например, почти в четверти случаев пациентам назначались метамизолсодержащие препараты, при том что более чем в 40 странах мира анальгин запрещен к применению из-за риска развития агранулоцитоза. Изучение эффективности и безопасности применения препарата Залдиар было проведено у 359 пациентов, имевших предшествующий опыт применения анальгетиков, и у 96 пациентов, получавших его в качестве стартового анальгетика. Эффективность терапии болевого синдрома оценивалась по нескольким параметрам: Залдиар показал лучший результат по «быстроте наступления эффекта» – 17 мин., по «длительности обезболивающего действия» – более 6 часов, по «выраженности снижения болевого синдрома» (по шкале NRS) Залдиар на 3 балла опередил «соперников». Далее исследовался профиль безопасности. В отношении НПВС все было предсказуемо: у 121 пациента развивались неблагоприятные побочные реакции, причем более чем в половине случаев это была НПВС-гастропатия. При лечении Залдиаром нежелательные явления отмечались у 7% пациентов. Стоит подчеркнуть, что чаще всего это была легкая сонливость, которая исчезала сама собой, не требуя коррекции. Сравнительный анализ профиля безопасности Залдиара с частотой возникновения НПР при применении других анальгетиков показал, что изучаемый препарат является одним из самых безопасных из современных обезболивающих средств. С точки зрения фармакоэкономики, как показало это же исследование, применение комбинации трамадолф и парацетамолф гораздо более экономически выгодно, нежели применение других препаратов из группы НПВС.

«Часто, говоря об использовании трамадола и других опиоидных анальгетиков, задают вопрос о возникновении лекарственной зависимости. И в этой связи мне бы хотелось вас проинформировать, что трамадол – это не тот препарат, который является облигатным лекарственным средством, формирующим зависимость. Я уже отмечал, что его эффективность только на 20% обеспечивается воздействием на опиатные рецепторы», – отметил Сергей Кенсаринич и подтвердил свои слова данными исследования, в котором было показано, что трамадол и НПВС примерно равны по частоте развития зависимости (0,7% и 0,5% соответственно).

«Еще один момент, на который хотелось обратить ваше внимание. При назначении высоких доз НПВС при сильной боли, которую небольшими, среднетерапевтическими дозами НПВС купировать невозможно, риск неблагоприятных побочных реакций (при использовании 120% среднесуточной дозы) возрастет почти в 8 раз, при назначении одновременно двух и более препаратов из этой группы – в 23 раза! Собственно, и в своем исследовании мы выявили, что нашим пациентам назначаются дозы в 1,4 раза, в 1,3 раза или в 1,9 раза выше рекомендуемых терапевтических. Итак, суммируя все сказанное, думаю, можно сделать вывод: имеющаяся в нашем распоряжении низкодозовая комбинация трамадола и парацетамола позволяет нам почти универсально, эффективно лечить умеренный или выраженный болевой синдром», – подытожил профессор Зырянов.

Продолжил тему инновационных технологий в лечении боли Алексей Борисович Данилов (д.м.н., доцент кафедры неврологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова), рассказавший о разработанной компанией «Грюненталь» трансдермальной системе (ТТС) с лидокаином Версатис. Версатис – пер-



Сателлитный симпозиум компании «Грюненталь ГмбХ»

вая (и единственная) лекарственная форма анестетика лидокаина в виде ТТС местного действия для лечения боли различного генеза. Версатис начинает действовать практически сразу, но избирательно: он оказывает влияние только на натриевые каналы поврежденных нейронов, не нарушая нейрональные процессы здоровых нейронов. Эффект наступает быстро и длится продолжительное время. Одно из главных достоинств Версатиса, кардинально отличающих его от других анальгетиков, – то, что он не вызывает неблагоприятных побочных реакций.

«Благодаря уникальной технологии препарат высокоэффективен, при этом практически нет побочных эффектов. Говоря о лечении хронической боли, современному врачу можно сравнить с канатоходцем, который, с одной стороны, хочет уменьшить клинические проявления боли, а с другой – не должен вести пациента по дороге побочных эффектов». Таково мнение Ральфа Барона (Ralf Baron, профессор, руководитель отдела по исследованию и лечению боли неврологического факультета Кильского университета, член административного комитета Специальной группы по проблеме нейропатической боли (NeuPSIG) Международной ассоциации по изучению боли – IASP). Точку зрения Ральфа Барона разделяют и другие авторитетные специалисты: Рейнхард Ситтель (Reinhard Sittl, руководитель Клиники боли Университета Эрланген, член образовательного комитета Европейской федерации членов Международной ассоциации по изучению боли – EFIC, Германия), несколько лет применяющий Версатис у пациентов, проходящих курс химиотерапии; Рудольф Ликар (Rudolf Likar, профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии медицинского факультета университета Грац в Австрии, руководитель клиники боли региона Карин-

тия в Австрии); М.Л. Кукушкин (д.м.н., профессор НИИ общей патологии и патофизиологии, руководитель лаборатории патофизиологии боли, генеральный секретарь Российского межрегионального общества по изучению боли). Алексей Борисович представил результаты многочисленных исследований и мнения ведущих экспертов по проблеме боли из США, Европы (где опыт работы с Версатисом – более 10 лет) и России (препарат известен с 2006 г.). Так, в одном медицинском центре США доктором Шриниваом Наламачу (Srinivas Nalamachu, президент и медицинский директор Международного института клинических исследований и Института лечения боли) за 12 лет было пролечено свыше 2000 пациентов. В 80% случаев препарат применялся в качестве компонента полифармакотерапии совместно с другими лекарственными средствами: НПВС, опиатами, антиконвульсантами, антидепрессантами. Главной целью назначения лидокаиновых ТТС было снижение побочных эффектов за счет уменьшения дозы назначенных препаратов. При этом около половины пациентов указывали на облегчение боли на 30%, а треть – более чем на 50%. Под руководством Шриниваса Наламачу было проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование клинической эффективности Версатиса и препарата Целекоксиб в дозе 200 мг (оральный препарат из группы коксибов) у пациентов с остеоартрозом колена. Эффективность препаратов оказалась практически идентичной, но у Версатиса, в отличие от Целекоксиба, не было выявлено никаких системных эффектов. В другом исследовании Версатис сравнивали с Напроксеном (в дозе 50 мг). Снижение уровня боли было более выраженным при применении ТТС с лидокаином, как и общее кли-

ническое впечатление об улучшении самочувствия больного. Было проведено сравнительное исследование под руководством Ральфа Барона (Версатис и прегабалин при постгерпетической невралгии и диабетической полинейропатии), показавшее, что значительное улучшение качества жизни было отмечено при применении ТТС с лидокаином (рис. 3). Данные другого исследования немецких ученых также свидетельствуют, что применение Версатиса и прегабалина было практически идентичным по эффективности. В случае резистентности, сочетание двух этих препаратов давало очевидный эффект, на основании чего авторы сделали вывод о целесообразности их комбинирования. Кроме результатов многочисленных исследований, доказавших не только высокую эффективность и безопасность ТТС с лидокаином, Алексей Борисович Данилов рассказал и о широком диапазоне применения Версатиса. Препарат назначают при вертеброгенных поражениях, миозите, синдроме запястного канала, послеоперационной невралгии, диабетической полинейропатии, при растяжениях, мышеч-

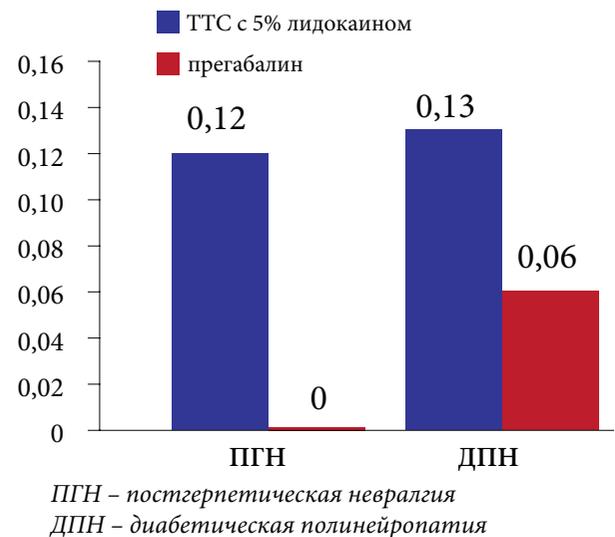


Рис. 3. Улучшение качества жизни по EuroQoL-5 (форма опросника EuroQoL-5)



ных спазмах, артрите и др. Согласно результатам исследования российского эксперта в области боли д.м.н., проф. О.С. Левина, умеренное и значительное улучшение при применении Версатиса наблюдается у 70% пациентов с болями в спине (люмбаишиалгия, пояснично-крестцовая радикулопатия).

В заключение Алексей Борисович дал слушателям несколько практических советов по применению Версатиса. Согласно инструкции по применению препарата, ТТС с лидокаином может находиться на коже до 12 часов, затем ее снимают, делая 12-часовой перерыв. Однако есть публикации, доказывающие безопасность и 24-часового использования препарата. Это объясняется, видимо, тем, что концентрация лидокаина в плазме крови в 60 раз ниже токсической – уровень системного воздействия минимальный, поэтому опасений

при более длительном применении (так же как и большое количество используемых ТТС с лидокаином) вызывать не должно. По мнению экспертов, наибольшую эффективность от препарата Версатис можно ожидать при локальных, четко очерченных болевых синдромах. «Очень важно сформировать у пациентов реалистичные ожидания, дать им объективную информацию о том, как использовать препарат, когда и какого ждать эффекта», – подытожил Алексей Борисович Данилов.

Боль – это тоже власть

В свое время академик А. М. Вейн сказал: «Заповедью каждого врача должна быть идея неперемного и своевременного снятия боли». Выбор адекватной терапии почти сорок лет предлагает неврологам немецкая независимая научно-исследовательская и международная фармацевти-

ческая компания «Грюненталь». Но ее поиск средств борьбы с болью продолжается, и, возможно, скоро компания представит свои новые разработки. Во всяком случае, наши зарубежные коллеги уже знакомятся с первым препаратом нового класса (агонистов μ -опиоидных рецепторов и ингибиторов обратного захвата норадреналина) – Тапентадолом (зарегистрирован пока только в США и Германии) и ТТС матричного типа на основе бупренорфина – Транстеком (зарегистрирован в России, появится на рынке во второй половине 2011 г.). Согласно проведенным исследованиям, Транстек лучше переносится и более экономически выгоден (продолжительность действия – 4 суток), чем имеющиеся на отечественном рынке аналоги. ✨

*Подготовила
Н. Токарева*

