

УДК 616.8-009.7-08

Т.Г. САКОВЕЦ

Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Лечение нейропатической боли при болевых нейропатиях

Саковец Татьяна Геннадьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и реабилитации, тел. +7-909-307-94-77, e-mail: tsakovets@yandex.ru

Болевые нейропатии обуславливаются генетическими и инфекционными факторами, метаболическими и эндокринологическими расстройствами, инфекционными заболеваниями, системными заболеваниями соединительной ткани, гиповитаминозами, воспалительными, паранеопластическими процессами, воздействием тяжелых металлов, алкоголя, лекарственных средств. Нейропатическая боль является доминирующим синдромом при болевых нейропатиях. Характерными проявлениями нейропатической боли считаются позитивные сенсорные феномены: жгучая, острая, простреливающая и/или глубокая ломящая боль, гипералгезия, аллодиния, дизестезии, парестезии. Негативные клинические симптомы представлены нарушением поверхностной чувствительности. Нейропатическая боль часто приводит к инвалидизации и длительной потере трудоспособности больного с профессиональной, социально-психологической дезадаптацией, определяя значимость адекватного подбора лекарственных средств. Наиболее эффективными в лечении нейропатической боли считаются антиконвульсанты и антидепрессанты, также применяются опиатные анальгетики, нейротрофические факторы. В экспериментальной медицине активно исследуются новые лекарственные субстанции, которые могут быть эффективными в лечении нейропатической боли.

Ключевые слова: нейропатическая боль, болевая нейропатия, терапия нейропатической боли.

T.G. SAKOVETS

Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

Treatment of neuropathic pain at painful neuropathy

Sakovets T.G. — Cand. Med. Sc., Assistant of the Department of Neurology and Rehabilitation, tel. +7-909-307-94-77, e-mail: tsakovets@yandex.ru

Painful neuropathy caused by genetic, infectious factors, metabolic, endocrinological disorders, infectious diseases, systemic connective tissue diseases, vitamin deficiencies, inflammatory, paraneoplastic processes, impact heavy metals, alcohol, drugs. Neuropathic pain is often dominant syndrome with painful neuropathies. Typical manifestations of neuropathic pain are considered positive sensory phenomena, burning, sharp, shooting, and/or deep bursting pain, hyperalgesia, allodynia, dysesthesia, paresthesia), negative clinical symptoms presented by the disturbance surface sensitivity. Neuropathic pain often lead to disability and long-term disability of the patient with professional, social and psychological maladjustment, determining the importance of adequate selection of medicines. The most effective in the treatment of neuropathic pain are considered as anticonvulsants, antidepressants, are also used opiate analgesics, neurotrophic factors. In experimental medicine actively explores new drug substances and substances that may be effective in treating neuropathic pain.

Key words: neuropathic pain, painful neuropathy, neuropathic pain therapy.

Болевые нейропатии (БН) определяют инвалидизацию и длительную потерю трудоспособности в популяции, их возникновение обуславливается генетическими факторами (амилоидоз, болезнь Фабри, нарушение экспрессии натриевых каналов при идиопатической болевой нейропатии пожилых), метаболическими нарушениями (хроническая почечная недостаточность), эндокринологическими расстройствами (сахарный диабет), инфекционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция, боррелиоз, лепра), васкулитами при системных заболеваниях соединительной ткани, саркоидозе, гиповитаминозами (дефицит витаминов группы В), воспалительными, паранеопластическими процес-

сами, воздействием тяжелых металлов, алкоголя, лекарственных средств (метронидазол, нитрофураны, сурамин, препараты, используемые для лечения злокачественных новообразований) на нервные волокна. Клинически отмечаются позитивные сенсорные симптомы в дистальных отделах конечностей, в дальнейшем негативные симптомы.

Для диагностики БН используются электромиография, кожная биопсия, сенсорные (ноцицептивные, лазерные и тепловые) вызванные потенциалы, функциональная МРТ головного мозга, МРТ-спектроскопия, иммуногистохимические методы, конфокальная микроскопия, исследование судомоторного кожного рефлекса, изучение поверх-

ностной чувствительности при неврологическом осмотре.

Значительная часть исследований, изучающих эффективность различных лекарственных средств при нейропатической боли, проводится на экспериментальных моделях болевых диабетических нейропатий. В ряде исследований дискутируется вопрос о возможности экстраполяции результатов этих клинических опытов на клинические рекомендации по подбору лекарственных препаратов, эффективных в лечении нейропатической боли при БН, индуцированных химиотерапией или ВИЧ-инфекцией.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА), антиконвульсанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина (СИОЗиН), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗ) являются препаратами первого выбора в лечении нейропатической боли при БН.

Антидепрессанты. Трициклические антидепрессанты являются наиболее досконально изученными препаратами, облегчающими нейропатическую боль. Эти препараты блокируют обратный захват серотонина, дофамина и норадреналина пресинаптическими окончаниями нейронов, вызывают накопление моноаминов, являются антагонистами мускариновых холинергических рецепторов в ЦНС. Как спонтанная боль, так и гипералгзия регрессируют при приеме различных ТЦА. В ходе ряда исследований больных с диабетической нейропатией, которые принимали трициклические антидепрессанты, было выявлено, что около трети случаев отмечено уменьшением нейропатической боли до 50%. Указанный эффект часто недостаточен в клинической практике, что лимитирует использование ТЦА, также как и частые побочные эффекты (неблагоприятное действие на сердечно-сосудистую систему, запоры, задержка мочи), особенно у больных старшего возраста. Наличие большого количества побочных действий требует более низких дозировок ТЦА во избежание их проявлений у пожилых пациентов при БН. В экспериментальной медицине при оксалиплатин-индуцированной болевой нейропатии применение amitriptилина (5-10 мг/кг) способствует регрессу механической аллодинии, но не холодовой гипералгезии, уменьшая вызванную оксалиплатином усиленную экспрессию NR2B-протеина, mPNC [1].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина отличаются от ТЦА тем, что они селективно ингибируют обратный захват серотонина. Клинический опыт показывает, что их эффективность ниже трициклических антидепрессантов. В частности пароксетин способствует регрессу боли при диабетической полинейропатии менее эффективно, чем трициклический антидепрессант имипрамин. Циталопрам уменьшает нейропатическую боль аналогично пароксетину, тогда как флуоксетин не показал эффективности в лечении нейропатической боли при диабетической БН.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Эффективен в лечении нейропатической боли при диабетической болевой нейропатии дулоксетин [2], венлафаксин, при этом у них отсутствуют побочные эффекты, присущие ТЦА, поскольку отсутствует блокада центральных и периферических постсинаптических адренергических, холинергических, H1-гистаминовых рецепторов. Это позволяет считать СИОЗиН достойной альтернативой трицикли-

ческим антидепрессантам для лечения больных с БН. Некоторые исследования показывают эффективность дулоксетина при БН, возникающей при злокачественных новообразованиях.

Антиконвульсанты. Карбамазепин стабилизирует мембраны путем ингибирования натриевых каналов, при его применении наблюдается регресс нейропатического болевого синдрома у больных с диабетической БН, аналогичный по темпу нивелирования алгических феноменов в случае использования ТЦА. В неврологической практике побочные эффекты лимитируют применение карбамазепина, особенно у лиц пожилого возраста. Окскарбамазепин блокирует потенциалзависимые Na⁺-каналы, модулирует активность Ca²⁺-каналов и переносится больными лучше карбамазепина. Данные о целесообразности его применения у больных с БН недостаточны, в то время как доказана его эффективность при невралгии тройничного нерва.

Габапентин является агонистом γ -аминобутировой кислоты. В экспериментальной медицине габапентин, меченный радионуклеидами, выявляется в гиппокампе и неокортексе, имеет высокое сродство к дополнительной субъединице вольтажактивированного кальциевого канала. Ряд клинических испытаний демонстрируют уменьшение нейропатической боли у пациентов с сахарным диабетом, ВИЧ-инфекции. Неэффективность габапентина часто определяется его недостаточной дозой, поэтому для достижения положительного клинического эффекта следует рекомендовать дозировку указанного лекарственного препарата не менее 1600 мг в день. Клиническая эффективность трициклических антидепрессантов и габапентина часто признается идентичной. В ряде случаев целесообразно применение прегабалина для терапии нейропатической боли при поражении тонких волокон.

Фенитоин также блокирует натриевые каналы, редко используется как препарат первого выбора лечения для нейропатической боли, так как имеет нестойкий клинический эффект у пациентов с БН. В недавних небольших, нерандомизированных исследованиях сообщается о редукции нейропатической боли при БН после внутривенного применения фенитоина.

Мало изучена эффективность других типов антиконвульсантов, таких как ламотриджин, лакозамид в лечении БН, однако для некоторых подтипов БН они могут быть эффективны [3]. В частности при БН у больных с ВИЧ-инфекцией эффективно применение ламотриджина, блокирующего натриевые каналы, тормозящего высвобождение глутамата и аспартата, несмотря на более частое возникновение сыпи в сравнении с ее представленностью у больных с эпилепсией, принимающих ламотриджин.

Нейротрофические факторы в лечении БН

В экспериментальной медицине проводится исследование эффективности глиального фактора роста — glial cell-line derived neurotrophic factor, инсулино-подобного фактора роста-I. Инсулино-подобный фактор роста-I оказался неэффективен в лечении нейропатической боли при БН. В экспериментальных моделях при бортезомиб-индуцированной нейропатической боли была выявлена эффективность применения CR4056 (современный I2 лиганд) [4]. В экспериментальной медицине при нейропатии, индуцированной оксалиплатином (ключевым препаратом для лечения рака прямой

и толстой кишки) введение нейротропина предотвращало механическую аллодинию и холодovou гипералгезию вследствие ингибирования дегенерации аксонов. Нейротропин взаимодействует при этом с Gi-белком рецепторов моноаминергической нисходящей антиноцицептивной системы [5].

Опиатные анальгетики. Препаратами второго выбора являются трамадол и другие опиаты [3]. Полиморфизм гена A118G, отвечающего за мю-опиоидные рецепторы, определяет анальгетический эффект комбинированных лекарственных средств, состоящих из трамадола и ацетаминофена при оксалиплатин-индуцированной болевой нейропатии. Бупренорфин, включенный в трансдермальную терапевтическую систему (ТТС), является эффективным в лечении хронической боли при нейропатии тонких волокон, что предполагает целесообразность его использования в качестве препарата резервного выбора.

Трансдермальные терапевтические системы

У больных с четко локализованной болью целесообразно применение пластырей с лидокаином [3], опиатными анальгетиками. Эффективность локальных топических агентов с лидокаином при БН не определяются снижением плотности эпидермальных нервных волокон или степенью сенсорных нарушений. Была показана эффективность терапевтических доз капсаицина в лечении нейропатической боли, тогда как местное применение пластырей с низкой концентрацией экстракта жгучего перца нецелесообразно для терапии болевого синдрома ввиду недостаточного регресса алгических феноменов у пациентов с БН.

Другие лекарственные средства для лечения нейропатической боли при БН

К новым терапевтическим подходам можно отнести использование ботулотоксина типа А, аторвастатина, анадамида. Анандамид обладает значительным анальгетическим действием в экспериментальных моделях БН [6]. Аторвастатин — ингибитор HMG-CoA редуктазы, который используется в лечении гиперхолестеринемии при коронарной патологии. Гипоксия и оксидативный стресс могут способствовать формированию нейропатической боли при повреждении нервов. В экспериментальных моделях выявлено, что аторвастатин способствует регрессу болевого синдрома, ингибируя оксидативный стресс в периферических нервах, спинном и головном мозге.

У пациентов с болевыми нейропатиями мексилетин подавляет чрезмерную возбудимость нейронов, уменьшая избыточную генерацию импульсов, обуславливая анальгетический эффект [7].

Пальмитоилэтаноламид при БН, вызванной химиотерапией (талидомид, бортезомиб) способствует, вероятно, модулированию гипреактивности тучных клеток и уменьшению эндоневрального отека у пациентов с множественной миеломой. Его применение приводит к уменьшению боли и электрофизиологически доказанному улучшению функции толстых, но не тонких волокон [8].

Патогенетически действует тиоктовая кислота, обладающая антиоксидантным действием, при диабетической БН. Эффективен в лечении нейропатической боли при диабетической нейропатии церебролизин. К препаратам, которые улучшают

метаболизм пораженных нервных структур, традиционно относятся витамины группы В, что обусловлено их нейротропными свойствами.

Бупропион — селективный периферический ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина, уменьшает нейропатическую боль у больных с БН различной этиологии.

В ряде случаев рекомендуется использование комбинированной терапии хронической нейропатической боли у больных с поражением тонких волокон при недостаточной эффективности одного лекарственного средства. При лечении необходим индивидуальный подход с учетом всех коморбидных заболеваний, таких как депрессия, тревога, лекарственные взаимодействия.

При назначении лекарственных средств для лечения нейропатической боли необходимо учитывать возникающие побочные эффекты. В случае использования антидепрессантов могут отмечаться сухость во рту, тошнота, запоры, ортостатическая гипотензия и седатация. Перед применением ТЦА необходимо провести электрокардиографию для исключения нарушения сердечной деятельности, электроэнцефалографию — для выявления эпилепсии. Наиболее частый побочный эффект габапентина и прегабалина — головокружение и сонливость, с меньшей частотой наблюдаются периферические отеки, тошнота, астения, сухость во рту, атаксия. Местное применение лекарственных средств с анальгетическим эффектом имеет меньшее количество ЦНС-опосредованных побочных эффектов в виде головокружения и сонливости, однако их применение ограничено отсутствием длительного обезболивающего действия.

В среднем алгические проявления уменьшаются у 20-30% больных с БН, только у 20-35% пациентов болевые проявления регрессируют на 50%, что требует адекватного лечения нейропатической боли [3] с применением различных лекарственных препаратов [9] и методов немедикаментозной реабилитации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sada H., Egashira N., Ushio S. et al. Repeated administration of amitriptyline reduces oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats // *J. Pharmacol. Sci.* — 2012. — Vol. 118, №4. — P. 547-551.
2. Hughes L.M., Wiffen R.A. Philip Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia // *J. Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014-01-02.
3. Finnerup B.N., Sindrup H.S., Staehelin J.T. Management of painful neuropathies // *Handb. Clin. Neurol.* — 2013. — Vol. 115. — P. 279-290.
4. Meregalli C., Ceresa C., Canta A. et al. CR4056, a new analgesic I2 ligand, is highly effective against bortezomib-induced painful neuropathy in rats // *J. Pain Res.* — 2012. — Vol. 5. — P. 151-167.
5. Masuguchi K., Watanabe H., Kawashiri T. et al. Neurotrophin® relieves oxaliplatin-induced neuropathy via Gi protein-coupled receptors in the monoaminergic descending pain inhibitory system // *Life Sci.* — 2014. — Vol. 98, №1. — P. 49-54.
6. Schreiber A.K., Neufeld M., Jesus C.H. Peripheral antinociceptive effect of anandamide and drugs that affect the endocannabinoid system on the formalin test in normal and streptozotocin-diabetic rats // *Neuropharmacology.* — 2012. — Vol. 63, №8. — P. 1286-1297.
7. Iose S., Misawa S., Sawai S. Mexiletine suppresses excessive axonal persistent sodium currents in painful neuropathy // *Clinical Neurophysiology.* — 2008. — Vol. 119, №6. — P. 92-92.
8. Truini A., Biasiotta A., Di Stefano G. Palmitoylethanolamide restores myelinated-fibre function in patients with chemotherapy-induced painful neuropathy // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* — 2011. — Vol. 10, №8. — P. 916-920.
9. Богданов Э.И., Саковец Т.Г. Особенности этиологии, патогенеза и клинических проявлений болевых нейропатий // *Неврологический вестник.* — 2014. — №3. — С. 28-34.