

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© БЕРЕЗОВСКАЯ А.П., БЫКОВ Ю.Н. – 2008

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ (СООБЩЕНИЕ 2)

А.П. Березовская, Ю.Н. Быков

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов)

Резюме. В статье указываются современные подходы к методам и видам терапии невропатической боли в зависимости от вовлечения в патологический процесс различных структур ноцицептивной системы.

Ключевые слова: боль, терапия, лекарственный препарат.

NEUROPATHIC PAIN (REPORT 2)

A.P. Berezovskaya, Yu.N. Bykov

(Irkutsk State Medical University)

Summary. The update methods and types of treatment of neuropathic pain depending on involving into the pathological process of various structures of the nociceptive system are presented in this article.

Key words: neuropathic pain, therapy, a medical product.

Каждый тип невропатической боли отражает вовлечение в патологический процесс различных структур ноцицептивной системы, обусловленное крайне разнообразными патофизиологическими механизмами. Роль конкретных механизмов до сих пор широко обсуждается, и многие теории остаются предположительными и дискуссионными [1,2,6,10].

Задача терапии невропатических болевых синдромов в этой связи облегчается тем, что препарат, изолированно действующий на один патофизиологический механизм, все равно может помогать при боли, связанной с различными патологическими процессами. Так, антиконвульсанты, блокирующие натриевые каналы, эффективны при аллодинии, и при стреляющих болях, и при парестезиях и дизестезиях. Однако сложность и множественность механизмов генеза невропатической боли являются логическим обоснованием для комбинированной терапии. Поэтому назначение сопутствующей анальгетической терапии, воздействующей на другой патогенетический механизм, при недостаточной эффективности монотерапии целесообразно.

В этой связи важно понимать, как действуют на невропатическую боль основные группы препаратов, используемые для лечения хронической боли

Выделяют периферические и центральные механизмы формирования невропатического болевого синдрома. К первым относят: изменение порога возбудимости ноцицепторов или активацию «спящих» ноцицепторов; эктопические разряды из участков аксональной дегенерации, аксональной атрофии и сегментарной демиелинизации; эфаптическую передачу возбуждения; генерацию патологической импульсации регенерирующими аксональными ветвлениями и другие. Центральные механизмы включают в себя: нарушение окружающего, пресинаптического и постсинаптического торможения на медулярном уровне, что приводит к спонтанным разрядам гиперактивных нейронов заднего рога; несбалансированный контроль спинальной интеграции из-за эксайтотоксического повреждения ингибиторных цепей; изменение концентрации нейротрансмиттеров или нейропептидов. Механизмы централь-

ной сенситизации могут определяться также нарушением нисходящих тормозных влияний [4].

Центральная модификация сенсорного импульса предполагает наличие нескольких синапсов на пути сенсорного стимула в кору головного мозга, наиболее важными из которых являются задние рога спинного мозга, ствольные структуры, таламус и сама кора. Согласно теории воротного контроля на каждом из вышеперечисленных уровней на импульс оказывается возбуждающее или тормозящее воздействие со стороны коллатеральных аксонов, а также восходящих или нисходящих путей ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

Наиболее важными нейромедиаторами, оказывающими воздействие на уровне *задних рогов спинного мозга*, являются субстанция Р (индуцирующая болевой импульс) и эндогенные опиоиды, например, метэнкефалин (ингибирующие болевой импульс). Также возможно тормозное влияние со стороны кортикоспинального тракта за счет нейротрансмиттера глицина. Это может быть основой анальгетического действия баклофена при невропатическом болевом синдроме. Эффективность наркотических анальгетиков (сходных по своей структуре с эндогенными опиоидами) оказывается наиболее высокой в острой стадии развития болевого синдрома, когда афферентный сенсорный приток еще не преодолел спинальный уровень передачи ноцицептивного импульса. При хронической невропатической боли опиаты оказываются неэффективными [1,2,3,4,8].

На уровне *ствола мозга* ингибирующее воздействие оказывается серотонинергическими и норадренергическими структурами. Умеренная кратковременная недостаточность серотонинергических структур приводит к развитию тревоги и боли, при длительно существующем дефиците серотонина может развиваться депрессия. Этим объясняется выраженное анальгетическое действие малых доз антидепрессантов при хроническом невропатическом болевом синдроме даже при отсутствии антидепрессивного действия. Однако большая эффективность трициклических антидепрессантов по сравнению с ингибиторами обратного захвата серото-

нина может свидетельствовать о большей роли норадренергических структур в формировании невропатической боли.

Следующий синаптический уровень включает в себя *зрительные бугры, лимбическую систему* и прилежащие субкортикальные и кортикальные структуры головного мозга. Здесь происходит субъективная оценка болевого ощущения, о которой говорилось выше. Нейротрансмиттеры, оказывающие ингибирующее воздействие на проведение ноцицептивной информации из субкортикальных структур в кору, мало изучены, одним из них является γ -аминомасляная кислота. Предполагается, что именно на этом уровне оказывают анальгетическое действие антиконвульсанты.

Хронический болевой синдром развивается в тех случаях, когда происходит сенситизация последнего кортико-кортикального синаптического уровня афферентным сенсорным притоком. Это явление тесно связано с феноменом централизации невропатического болевого синдрома — формированием порочного круга восходящих, нисходящих и трансспинальных рефлекторных связей в ответ на продолжительную болевую афферентацию. Полагают, что хронизация болевого синдрома происходит в течение 6 месяцев, что дает практикующему врачу «терапевтическое окно» для назначения специфической анальгетической терапии.

Особенностью лечения невропатических болевых синдромов является высокая плацебо чувствительность, превышающая обычно наблюдающиеся 33%. Выраженность боли чаще, чем другие симптомы, уменьшается на фоне плацебо, причем различные компоненты болевого синдрома обладают неодинаковой чувствительностью по отношению к плацебо. Так, стреляющие боли, жжение, зуд и аллодиния более значимо регрессируют на фоне плацебо, чем онемение, ноющие боли и статическая гипералгезия. Плацебо-эффекту подвержены не только субъективные симптомы, но и объективные показатели, такие как поверхностная чувствительность и мышечная сила. Плацебо-эффект в купе с естественным течением заболевания и регрессом симптомов до среднего уровня приводит к существенному снижению невропатической боли, которое ошибочно относят к специфическому лечебному воздействию препарата. Вот почему наличие контрольной группы в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования совершенно необходимо для правильной оценки эффективности терапии невропатического болевого синдрома тем или иным препаратом. Показано, что этиотропное лечение, воздействующее на первопричину возникновения невропатического болевого синдрома, далеко не всегда бывает столь же эффективным, как патогенетическая терапия, направленная на патофизиологические механизмы развития боли. В то же время назначение этиотропной терапии (например, антиоксидантов при диабетической полиневропатии) позволяет не только медленно купировать болевой синдром, но и восстанавливать функцию периферических нервов, предотвращая развитие вегетативных и трофических расстройств [2,5,7,11].

Представление о роли патологически гипервозбудимых клеточных мембран в периферических и центральных механизмах невропатической боли позволяет рас-

сматривать применение стабилизаторов вольтаж-зависимых натриевых каналов, как один из основных путей фармакологического воздействия на боль. К таким препаратам, снижающим гипервозбудимость сенситизированных С-ноцицепторов, относятся антиконвульсанты и лидокаин. Идеальный антиконвульсант для лечения невропатической боли должен обладать следующими свойствами:

- прямое взаимодействие с ионными клеточными каналами (перспективна блокада Ca^{++} каналов — «центральная сенситизация»);
- отсутствие прямого взаимодействия с нейромедиаторными системами (психотропные эффекты);
- улучшенный профиль фармакокинетики;
- простая схема подбора дозы;
- отсутствие взаимодействия с печеночными ферментами (полипрагмазия всегда);
- безопасность.

Этим требованиям наиболее соответствует антиконвульсант прегабалин (лирика). Прегабалин селективен к α 2-дельта протеину — субъединице α 2-дельта кальциевых каналов, действием на которую обусловлена их блокада. При этом, в отличие от других антиконвульсантов, препарат не влияет на нейромедиаторные системы и не оказывает других эффектов. Также для прегабалина характерна линейная форма кривой доза-эффект, и такие фармакокинетические свойства делают его удобным в применении. Препарат не взаимодействует с большинством других лекарственных средств, что важно при использовании у пациентов с сочетанными патологиями. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано, что прегабалин (лирика):

- в первые три дня снижает интенсивность невропатической боли;
- эффективно снижает интенсивность боли на 60%;
- эффективность терапии не снижается на протяжении длительного времени;
- лирика эффективна у пациентов, резистентных к предшествующей терапии.

К сожалению, современные блокаторы натриевых каналов не обладают специфичностью и, как следствие, вызывают ряд побочных эффектов, нарушающих качество жизни больных, что ограничивает их использование в клинической практике. В этой связи представляет особый интерес *габапентин*, структурно близкий к γ -аминобутировой кислоте, нейротрансмиттеру, участвующему в передаче и модуляции боли. Габапентин (*Нейронтин*) не только значимо уменьшает выраженность болевого синдрома при ряде клинических вариантов невропатических болей, например, болевой диабетической невропатии, но и улучшает качество жизни больных, так как частота побочных эффектов минимальна. Противосудорожный препарат габапентин является жирорастворимой аминокислотой, по химическому строению схожей с тормозным медиатором ГАМК.

Клеточные механизмы фармакологического действия габапентина не полностью ясны, однако экспериментальные и клинические данные позволяют обобщать его свойства:

- проникать через мембранные барьеры с помощью определенных аминокислотных транспортных механизмов;

- увеличивать концентрацию и, возможно, нормальный синтез ГАМК в ЦНС, блокируя боль на спинальном уровне;

- предотвращать гибель нейронов ингибированием синтеза глутамата [9, 15].

Предполагается, что центральный анальгетический эффект габапентина развивается вследствие взаимодействия со специфическими $\alpha 2$ -, $\beta 2$ - кальциевыми каналами, что приводит к снижению потенциала действия мембран аксонов. Показано, что габапентин повышает концентрацию ГАМК в нейрональной цитоплазме и увеличивает содержание серотонина в плазме крови. Анальгетический эффект габапентина в отношении как спонтанных, так и стимул зависимых дизестезических болей, достоверно превышал эффект плацебо при таких заболеваниях, как диабетическая полиневропатия, постгерпетическая невралгия, комплексный регионарный болевой синдром, постинсультные и фантомные боли и т.п. При этом частота возникновения и выраженность побочных эффектов, характерных для антиконвульсантов (тошнота, головокружение, сонливость, тремор, нистагм, сухость во рту), была значительно ниже, чем у других препаратов этой группы. Таким образом, габапентин обладает большим потенциалом для лечения невропатического болевого синдрома в качестве базовой терапии или в комбинации с другими препаратами. Представляются перспективными в лечении невропатической боли и другие антиконвульсанты нового поколения; *ламотриджин*, который, помимо стабилизации натриевых каналов, подавляет выделение глутамата в терминалях ноцицептивных волокон, и *зонисамид*, блокирующий Т-образные кальциевые каналы и увеличивающий выделение γ -аминомасляной кислоты [12, 16].

Частое наличие депрессии у пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами, дало повод к использованию *трициклических антидепрессантов* (ТЦА) в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами. Впоследствии в ходе контролируемых исследований была доказана эффективность антидепрессантов в лечении невропатических болевых синдромов. ТЦА обладают дозозависимым анальгетическим действием в отношении аллодинии, жгучих и стреляющих болей как у пациентов с депрессией, так и без нее, хотя их эффективность у больных с ассоциированной депрессией оказалась выше. Точный механизм воздействия ТЦА на болевой синдром до конца не ясен, но, возможно, что он заключается в угнетении обратного захвата норадреналина в синапсах центральной антиноцицептивной системы. К сожалению, наличие выраженных побочных эффектов у некоторых (особенно пожилых) пациентов ограничивает использование этой группы препаратов. Применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина не дает столь же выраженного анальгетического эффекта, как применение ТЦА, хотя побочные эффекты у этой группы препаратов выражены слабее.

Целесообразность использования наркотических анальгетиков для лечения невропатической боли продолжает оставаться дискуссионной. Несмотря на то, что эффективность этих препаратов была доказана в ходе двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выраженные побочные эф-

фекты и развитие лекарственной зависимости ограничивают применение наркотических анальгетиков в лечении невропатических болевых синдромов. Опиоиды блокируют кальций-зависимое высвобождение субстанции Р, а также оказывают постсинаптическое воздействие на уровне задних рогов за счет подавления возбуждающей ноцицептивной афферентации нисходящими и сегментарными ГАМК-ергическими и глицинергическими ингибиторными нейронами. Тормозные ГАМК-ергические воздействия подавляют активность нейронов заднего рога, таким образом, при хронических болевых синдромах оправдано назначение препаратов ГАМК, чрезкожной электростимуляции (активирующей сегментарные тормозные пути) и психостимуляторов, действующих за счет активации нисходящих тормозных путей. Вальпроаты повышают эффективность ГАМК, ингибируя ее катаболизм, а барбитурат *буталбитал*, потенцирующий рецепторы ГАМК типа А, даже используется для межприступного лечения мигрени [2, 4].

Нестероидные противовоспалительные препараты традиционно используются для лечения невропатических болевых синдромов, оказываясь особенно эффективными в отношении тронкальных (глубоких ноющих и ломящих) болей и статической гипералгезии. Ряд нежелательных побочных эффектов – повышение уровня гликемии, язвеногенное действие и т.п. значительно снижается при использовании ингибиторов циклооксигеназы 2 типа, при этом анальгетическая эффективность этих препаратов остается по-прежнему высокой.

Антагонисты НМДА-рецепторов эффективно устраняют проявления невропатической боли на экспериментальных моделях, но серьезные побочные эффекты таких диссоциативных НМДА-блокаторов, как кетамин, ограничивают их применение в клинической практике.

Другим направлением в лечении хронических болевых синдромов является *десенситизация ваниллоидных рецепторов*, играющих ключевую роль в развитии периферической сенситизации терминалей ноцицепторов (т.е. снижения уровня деполяризации мембран аксонов, необходимого для генерации потенциала действия). К примеру, механизм действия капсаицина заключается в селективной стимуляции немиелинизированных С-волокон, вызывающей высвобождение субстанции Р и, возможно, других нейротрансмиттеров из терминалей. Последовательное истощение запасов субстанции Р приводит к уменьшению ноцицептивной афферентации в центральную нервную систему и десенситизации ваниллоидных рецепторов. Местное применение капсаицина (алкалоида жгучего перца) в виде кожных мазей и кремов оказалось эффективным в лечении жгучих поверхностных и колющих болей, не вызывая при этом серьезных побочных эффектов. Однако некоторые пациенты были вынуждены прервать терапию в самом начале из-за того, что не могли переносить усиление жжения, которое обычно возникает в первую неделю лечения, а затем регрессирует. Агонисты серотонина, опиоиды, антагонисты ГАМК типа В (баклофен) и клонидин также способствуют десенситизации ваниллоидных рецепторов за счет угнетения антидромного высвобождения субстанции Р, действуя на пресинаптическом уровне [3, 14].

В настоящее время все большее распространение получает методика субарахноидального введения лекарственных препаратов, таких как опиоиды, α_2 -адреномиметики, антагонисты натриевых каналов, агонисты ГАМК, и комбинаций этих препаратов. Этот способ введения лекарственных препаратов позволяет обеспечить равномерное поступление препарата, поддерживать необходимую концентрацию лекарственного вещества в крови. Пациенты, которым предлагается данный способ введения, должны проходить строгий психологический отбор. Противопоказаниями являются: психотическая симптоматика, выраженные суицидальные наклонности, выраженные криминальные наклонности, выраженная депрессия или другие психические расстройства, соматоформный болевой синдром, алкогольная или наркотическая зависимость, социальная незащищенность, когнитивные и поведенческие расстройства. Ввиду наличия массы противопоказаний и технической сложности имплантации помпы для субарахноидального введения препаратов эта методика в нашей стране пока не нашла широкого применения.

К местным методам лечения можно отнести и *физиотерапевтические методики*, однако необходимо проявлять осторожность в выборе физиотерапевтических средств лечения, так как наличие гипестезии и вегетативных расстройств предрасполагает к образованию язтрогенных трофических язв и ожогов. К наиболее безопасным и эффективным методам физиотерапии относятся чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС). Принцип действия ЧЭНС основан на стимуляции хорошо миелинизированных афферентных волокон постоянно изменяющимися пачками высокочастотных низкоамплитудных электрических импульсов, что приводит к активации ядер желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга и других антиноцицептивных структур, ингибирующих восходящую болевую афферентацию по палеоспиноталамическому пути. Эффективность и безопасность метода ЧЭНС при диабетической полиневропатии (как наиболее распространенной модели нейропатической боли) показаны ря-

дом авторов.

Заканчивая изложение современного состояния проблемы лечения невропатических болевых синдромов, хотелось бы предложить алгоритм стратификации тактики обезболивающей терапии в зависимости от вида преобладающего болевого синдрома. При преобладании в клинической картине дизестезических болей (стреляющие боли, жжение) и аллодинии наиболее рационально назначение габапентина или ТЦА. Если же в клинической картине доминируют трункальные (глубокие ноющие и ломящие) боли, то целесообразно начинать терапию с назначения нестероидных противовоспалительных препаратов. Целью применения этиотропной терапии при любых видах боли является не только уменьшение болевого синдрома, но и восстановление функции пораженных нервов, что позволяет рекомендовать их, как базовое лечение невропатического болевого синдрома [4,10,13].

Анализ литературных данных, касающихся диагностики и лечения невропатической боли показывают, что для успешной терапии необходим комплексный подход, включающий в себя сочетание местных и системных анальгетиков с учетом преобладающих в клинической картине видов невропатической боли и возможных побочных эффектов. Следует учесть, что назначение патогенетической терапии и купирование болевого синдрома в большинстве случаев не отменяет необходимости лечения основного заболевания и восстановления функции нервов для предотвращения развития инвалидизирующих двигательных и трофических нарушений. Также следует помнить о том, что на начальных этапах этиотропного лечения боль может усилиться и изменить локализацию (например, «смещение» болевого синдрома из голени дистальнее в стопу при лечении диабетической полиневропатии тиоктовой кислотой по мере восстановления чувствительности в дистальных отделах нижних конечностей). Следует объяснить пациентам, что такой эффект – вполне ожидаемый и свидетельствует о восстановлении функции периферических нервов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баринов А.Н.* Местное лечение невропатических болевых синдромов // Русский медицинский журнал. – 2004. – № 22. – С.1246-1249.
2. *Баринов А.Н., Яхно Н.Н.* Лечение невропатической боли // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 25. – С.1419-1422.
3. *Баринов А.Н., Новосадова М.В., Строков И.А.* Периферические невропатии: практический подход к диагностике и лечению // Неврологический журнал. – 2002. – № 4. – С.53-56.
4. *Баринов А.Н.* Современные достижения в понимании механизмов формирования и лечения хронической боли // Неврологический журнал. – 2003. – № 56. – С.57-61.
5. *Баринов А.Н., Строков И.А., Яхно Н.Н. и др.* Клинические проявления болевого синдрома при дистальной диабетической полиневропатии // Боль. – 2003. – № 1. – С.21-46.
6. *Вейн А.М., Авруцкий М.Я.* Боль и обезболивание. – М.: Медицина, 1997. – 280 с.
7. *Латин И.П.* Плацебо и терапия. – СПб.: Лань, 2000. – 224 с.
8. *Строков И.А., Баринов А.Н.* Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. – 2001. – № 6. – С.47-55.
9. *Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В.* Лечение диабетической полиневропатии // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 7. – С.1-5.
10. *Ellison N, Loprinzi C.L., Kugler J., et al.* Phase III placebo-controlled trial of capsaicin in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients // J. Clin. Oncol. – 1997. – Vol. 15. – P.2974-2980.
11. *Menkes D.L.* Neuropathic pain: a literature based, cost-effective treatment method // In: Peripheral Neuropathy. – Ed: Didier Cros, 2001. – P.403-422.
12. *Hojsted J., Sjogren P.* Addiction to opioids in chronic pain patients: A literature review // European Journal of Pain. – 2007. – Vol. 5. – P.490-505.
13. *Somers D.L., Somers M.F.* Treatment of neuropathic pain in a patient with diabetic neuropathy using transcutaneous electrical nerve stimulation applied to the skin of lumbar region // Phys. Ther. – 1999. – Vol. 79. – P.767-775.
14. *Schlaier J.R., Eichhammer P., Langguth B., et al.* Effects of spinal cord stimulation on cortical excitability in patients with chronic neuropathic pain: A pilot study // European Journal of Pain. – 2007. – Vol. 8. – P.863-869.
15. *Thomas P.K.* Mechanisms and treatment of pain. – Philadelphia, 1999. – P.387-395.

Адрес для переписки:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,

Быков Юрий Николаевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии.