

А.Н. БАРИНОВ, к.м.н., ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва,
 Н.К. МУРАШКО, д.м.н., профессор, Н.В. ТЕРЕНТЬЕВА, В.В. ЯВОРСКИЙ, Национальная медицинская академия
 последилового образования им. П.Л. Шупика, Киев

НЕВРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

ПРИ ПОРАЖЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: СТРАТИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Для успешного симптоматического лечения пациентов с поражением периферической нервной системы необходимо установить характер преобладающего болевого синдрома, уточнить особенности спонтанных и стимулзависимых болей, а также профиль чувствительных нарушений. Приведены алгоритмы клинической и нейрофизиологической диагностики пациентов с болью, позволяющие стратифицировать лечение больных в зависимости от особенностей болевого синдрома, поражения периферической нервной системы и сенсорного профиля пациента.

Ключевые слова: невропатическая боль, алгоритмы диагностики и лечения

Определение, данное Международной ассоциацией по изучению боли, звучит следующим образом: «Боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения». Различают *острую* (длящуюся до 10 дней) и *хроническую* (продолжающуюся более 3 месяцев) боли, механизмы развития которых принципиально различаются. Если в основе острых болей чаще лежит реальное повреждение тканей организма (травма, воспаление, инфекционный процесс), то в генезе хронической боли на первый план выходят изменения в ЦНС, вызванные длительным непрекращающимся потоком болевой импульсации от поврежденного органа или ткани. Боль, связанная с активацией ноцицепторов после тканевого повреждения, соответствующая степени тканевого повреждения и длительности действия повреждающих факторов, а затем полностью регрессирующая после заживления, называется *ноцицептивной*. *Невропатическая боль* – это острая или хроническая боль, вызванная повреждением периферической нервной системы и/или ЦНС при развитии дисфункции ноцицептивной и антиноцицептивной систем. *Психогенная (дисфункциональная) боль* – это расстройство, связанное с психологическими факторами, когда последние играют основную роль в возникновении, тяжести, усилении и сохранении боли, а соматическое заболевание (если оно есть) не имеет большого значения в возникновении, тяжести, усилении и сохранении боли. В отличие от симуляции, в возникновении психогенных болей отсутствует преднамеренность [1, 3]. Различия между этими видами болей рассматриваются в *таблице 1*.

Характеристики невропатических болевых синдромов:

- 1) стимулзависимые боли (аллодиния, гипералгезия);
- 2) спонтанные боли (жгучие, стреляющие, ноющие);
- 3) гипестезия и вегетативно-трофические расстройства в зоне боли;

4) эффект последствия (боль возникает или усиливается после окончания действия стимула);

5) изменение временной суммации (феномен «взвинчивания» – ритмическое нанесение подпорогового болевого стимула приводит к возникновению боли).

Субъективные неприятные или необычные ощущения, отсутствующие в норме у здоровых людей, называют *позитивной*, или положительной, *симптоматикой* (плюс-симптомы). Важность позитивной симптоматики определяется огромным значением боли как сигнала, побуждающего больных обратиться за медицинской помощью на ранних стадиях заболевания, когда неврологические и метаболические нарушения могут быть обратимы. *Негативной*, или отрицательной, *симптоматикой* принято называть объективно выявляемые врачом признаки неврологических нарушений (дефицитарные минус-симптомы) [1, 3, 8]. Различные варианты позитивной и негативной симптоматики представлены в *таблице 2*.

Сенсорная позитивная симптоматика подразделяется на неболевую и болевую. К первой относятся: онемение, стягивание, жабкость, зуд, парестезии. Болевая позитивная симптоматика, или собственно невропатическая боль, представлена двумя основными компонентами: **спонтанной** (стимулнезависимой) болью и вызванной (**стимулзависимой**) *гипералгезией* (*рис. 1*).

Спонтанная боль подразделяется на симпатически независимую и симпатически поддерживаемую. Эти боли относят к дизестезическим, т. е. возникающим вследствие нарушения нормального проведения импульса по нервным волокнам. **Симпатически независимая боль**, как правило, пароксизмальная – стреляющая, дергающая, напоминающая прохождение электрического тока. **Симпатически поддерживаемая боль**, как правило, постоянная – жгучая, сопровождающаяся трофическими изменениями, нарушением терморегуляции и потоотделения. Ярким примером симпатически поддерживаемых болей является *каузалгия* – интенсивная, жгучая, непереносимая боль, сопровождающаяся аллодинией, гиперпатией, вазомоторной дисфункцией и последующими трофическими изменениями.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ноцицептивной, невропатической и психогенной боли

Клинический признак	Ноцицептивная боль	Невропатическая боль	Психогенная боль
Определение	Боль, вызванная физиологической активацией ноцицепторов	Боль, вызванная повреждением нервной системы	Боль, вызванная психологическими факторами
Тканевое повреждение	Есть	Не обязательно	Нет
Соответствие степени повреждения	Соответствует	Не соответствует по времени или интенсивности	Нет
Локализация боли	Четкая (кроме висцеральных болей)	Область иннервации пораженного сегмента нервной системы	Плохо локализована
Чувствительные и/или вегетативные нарушения	Нет	Локализованы в зоне боли	Нет
Характер боли	Острая, четко описывается пациентом, «привычная»	Необычные ощущения, описываемые аналогами	Чаще тупая, ноющая, с трудом описывается пациентом
Продолжительность боли	Соответствует длительности повреждающего воздействия	Хроническая, может быть рецидивирующей	Рецидивирующая
После заживления	Регрессирует	Продолжается	Продолжается
Механизм	Проведение нормального болевого импульса	Дисфункция ноцицептивной и антиноцицептивной систем	Нарушение стратегии преодоления боли

Однако не все спонтанные болевые феномены в структуре невропатического болевого синдрома развиваются вследствие дисфункции афферентной нервной системы. **Ноющие** (ломящие, мозжащие) боли связаны с развитием нейрогенного воспаления и активацией медиаторами воспаления т. н. «спящих» ноцицепторов. Такие боли часто встречаются при ноцицептивных болевых синдромах, а по отношению к невропатическому болевому синдрому являются вторичными, возникающими на фоне нейрогенного воспаления [3, 5, 8].

Стимулзависимые боли в литературе часто обозначаются термином «гипералгезия». *Гипералгезией* называют

Таблица 2. Симптоматика при невропатических болевых синдромах

Симптомы	Негативные	Позитивные
Моторные	Парезы	Миокимии, дистония, фасцикуляции, усиление физиологического тремора
Сенсорные	Гипестезия, гипоалгезия	Боли
Вегетативные	Гипогидроз, вазопарез, отек, снижение роста волос, ногтей	Вазоконстрикция, усиление роста волос, ногтей

Рисунок 1. Структура клинических проявлений невропатических болевых синдромов



интенсивную боль, возникающую при легком болевом раздражении зоны первичного повреждения (первичная гипералгезия) либо соседних и даже отдаленных зон (вторичная гипералгезия). Болевая реакция при гипералгезии не соответствует величине наносимого стимула.

В зависимости от вида вызвавшего стимула гипералгезия может быть тепловой, холодовой, механической и химической. Первичная и вторичная гипералгезии являются неоднородными. Первичная гипералгезия встречается при ноцицептивных болевых синдромах и представлена тремя типами – температурной, механической и химической, а вторичная гипералгезия двумя – механической и температурной.

Тепловая гипералгезия выявляется прикосновением к коже пробирок с теплой (36–38, 40–42 °С) и горячей (выше 43 °С) водой. Жгучая боль, испытываемая больным при прикосновении к пораженной зоне, не адекватна температуре пробирки и отличается от ощущения, возникающего при прикосновении в непораженной области. *Холодовая гипералгезия* развивается при охлаждении пораженной области и часто описывается больными как жгучая или колющая боль. Таким образом, имеет место инверсия болевого ощущения. *Химическая гипералгезия* обусловлена высвобождением медиаторов боли и воспаления в зоне повреждения и связана с сенситизацией первичных С-афферентов. Она выявляется при нанесении на кожу раствора слабой кислоты (лимонной, уксусной), что вызывает жгучую боль.

Механическая гипералгезия при невропатической боли – динамическая. В зависимости от способа возникновения она подразделяется на два подвида – гипералгезию, связан-

ную с раздражением кисточкой («кисточковая» гипералгезия), легким прикосновением конским волосом, комочком ваты и т. п., и гипералгезию на укол иглой. «Кисточковая» гипералгезия возникает за счет стимуляции низкопороговых механорецепторов А-β-волокон на фоне центральной сенситизации. Этот вид гипералгезии по сути является типичной формой *аллодинии*. Гипералгезия на укол иглой отличается от «кисточковой» пространственно-временными характеристиками. Зона гипералгезии на укол иглой не только шире, чем «кисточковая», но и дольше сохраняется после раздражения. Она возникает за счет стимуляции А-δ- и С-волокон на фоне центральной сенситизации.

В структуре невропатического болевого синдрома нередко выявляется *статическая гипералгезия*, которая может быть вызвана легким тупым надавливанием и поколачиванием. Этот вид гипералгезии связан с развитием нейрогенного воспаления, запускающего процесс сенситизации «спящих» ноцицепторов С-афферентов без прямого повреждения тканей. Статическая гипералгезия нередко сопровождается ноющими или ломящими болями, и этот симптомокомплекс чаще всего может встречаться при ноцицептивных болевых синдромах, не относящихся к невропатическим болям, а при невропатическом болевом синдроме является вторичным (вследствие развития нейрогенного воспаления).

Описанные различные типы гипералгезии связаны с определенными механизмами и отражают адаптивные изменения в периферической нервной системе и ЦНС в ответ на повреждение периферического нерва (рис. 2). Формально относясь к позитивной неврологической симптоматике,

Рисунок 2. Алгоритм лечения заболеваний, вызвавших невропатическую боль



гипералгезия тем не менее требует активного клинического и инструментального обследования для выявления и определения нейроанатомической локализации. Простого сбора жалоб и анамнеза, как при исследовании спонтанных болей, в данном случае недостаточно [1, 3].

Аллодиния – возникновение болевых ощущений при воздействии неболевых раздражителей различной модальности (тактильных или температурных).

Гиперпатия – выраженная реакция на болевые воздействия с сохранением ощущения боли после прекращения болевой стимуляции.

Болевая анестезия – ощущение боли в зонах, лишенных болевой чувствительности.

Причинами развития невропатического болевого синдрома могут быть различные этиологические факторы, приводящие к поражению чувствительных афферентов ЦНС и периферической нервной системы (табл. 3). Выделяют центральный и периферический уровни поражения нервной системы, приводящие к возникновению невропатической боли. Однако не каждое поражение периферической нервной системы или ЦНС приводит к формированию невропатических болевых синдромов, а лишь те, которые сопровождаются аномальной нейрональной пластичностью, приводящей к гипервозбудимости воспринимающих боль ноцицептивных структур и подавлению активности антиноцицептивных систем. В настоящее время накапливается все больше свидетельств того, что в основе этих процессов лежит индивидуальная генетически обусловленная предрасположенность [1, 6, 8].

Инструментальная диагностика невропатической боли включает следующие методы [1, 8]:

1. *Электронейромиография* (ЭНМГ) – золотой стандарт оценки степени поражения периферических нервов. Анализируются амплитуды, латенции и скорость проведения возбуждения при тестировании двигательных (М-ответ) и чувствительных (S-ответ) волокон периферических нервов. С помощью

Таблица 3. Заболевания, вызывающие поражение центральной и периферической нервной системы, приводящие к развитию невропатической боли

Уровень поражения	Этиологические факторы
Периферический	Метаболические и эндокринные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> сахарный диабет; заболевания печени; уремия (в т. ч. гемодиализ); гипотиреоз
	Инфекционные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> ВИЧ; герпес Зостер; гепатит В и С; лепра; болезнь Лайма; Т-клеточная лимфома (HTLF1) – тропический спастический парализатор
	Демиелинизирующие заболевания: <ul style="list-style-type: none"> синдром Гийена – Барре; хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
	Паранеопластические синдромы
	Тоннельные невропатии
	Системные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> синдром Шегрена; системная красная волчанка; ревматоидный артрит; саркоидоз; узелковый полиартериит; васкулит Чарджа – Стросса; гранулематоз Вегенера; височный гигантоклеточный артериит
	Иммуноглобулинемии: <ul style="list-style-type: none"> моноклональная М-протеинемия; первичный и вторичный амилоидоз; криоглобулинемия
	Алиментарные заболевания: <ul style="list-style-type: none"> алкогольная полиневропатия; заболевания желчного пузыря; дефицит цианкобаламина, тиамина и других витаминов; синдром Страчана
	Токсические заболевания: <ul style="list-style-type: none"> тяжелые металлы; химиотерапия
	Наследственные болезни: <ul style="list-style-type: none"> болезнь Шарко – Мари; болезнь Фабри; семейный амилоидоз; порфирия
Центральный	Спинальная травма
	Постинсультные боли
	Рассеянный склероз
	Миелопатии
Сочетанный	Сирингомиелия
	Комплексный регионарный болевой синдром
	Фантомный болевой синдром

ЭНМГ можно выявить снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) М- и S-ответов, а также снижение скорости распространения F-волн, что свидетельствует о поражении миелиновой оболочки нерва (миелинопатии). Снижение амплитуды М- и S-ответов и повышение резидуальной латенции указывают на поражение осевого цилиндра аксона (аксонопатии).

■ Определение, данное Международной ассоциацией по изучению боли, звучит следующим образом: «Боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения»

2. Для исследования тонких волокон разработаны методики *количественного сенсорного тестирования* (КСТ). Тест на тепловую чувствительность выявляет гипофункцию температурных С-волокон, тест на холодовую чувствительность – А-δ-волокон. Снижение порога болевой восприимчивости при исследовании тепловой или холодной болевой чувствительности указывает на тепловую гипералгезию или холодовую аллодинию. Кроме того, с помощью методики количественного сенсорного тестирования удастся более точно, чем камертоном, определить порог вибрационной чувствительности; таким образом тестируется функция А-β-волокон.

3. *Соматосенсорные вызванные потенциалы* (ССВП) – универсальный метод диагностики афферентных сенсорных систем головного и спинного мозга. Коротколатентные компоненты (до 100 мс) тестируют толстые миелинизированные А-β-волокна, проводящие пути глубоких видов чувствительности в боковых канатиках спинного мозга, в т. ч. пучки Голя и Бурдаха, медиальную лемнисковую систему ствола мозга и соматосенсорную кору, а также дают информацию об уровне поражения нервной системы. Длиннолатентные компоненты тестируют неспецифические системы мозга, что отражает эмоционально-аффективный компонент восприятия боли, т. е. субъективную составляющую болевого синдрома. Повышение амплитуд ССВП свидетельствует о сенситизации проводящих структур ноцицептивной системы. Удлинение латентных периодов коротколатентных ССВП и снижение амплитуд указывают на деафферентационные процессы – поражение хорошо миелинизированных быстропроводящих волокон.

4. Для избирательного тестирования медленнопроводящих волокон афферентной сенсорной системы используются *лазерные и контактные тепловые ВП* (СHEPS – Contact Heat-Evoked Potential Stimulator). Поздние компоненты селективно тестируют слабомиелинизированные А-δ-волокна – проводящие пути температурной чувствительности. Ультрапоздние компоненты селективно тестируют немиелинизированные С-волокна – проводящие пути болевой температурной чувствительности.

5. Для морфологического подтверждения поражения периферических нервов при невропатических болевых синдромах применяется *исследование плотности интраэпидермальных нервных волокон* при биопсии кожи. Биопсия кожи менее травматична, чем биопсия нерва, и легче переносится больными, а информативность метода на ранних стадиях периферических невропатий выше. Также используется *конфокальная микроскопия роговицы* с подсчетом плотности тонких волокон цилиарного нерва. Субэпителиальное нервное сплетение находится под боуменовой мембраной. Его нервные волокна, перфорируя боуменову мембрану на уровне базального эпителия, формируют суббазальное нервное сплетение, волокна которого идут поверхностно, обеспечивая иннервацию базального эпителиального слоя, и заканчиваются в области поверхностных эпителиальных слоев. В качестве критериев оценки нервных волокон используют такие показатели, как плотность, ширина, извилистость, рефлексивность, ориентация, ветвление. Методика конфокальной микроскопии имеет преимущества перед биопсийными за счет неинвазивности и может использоваться для ранней диагностики полиневропатий.

Механизмы формирования невропатического болевого синдрома

Периферические:

- изменение порога возбудимости ноцицепторов или активация «спящих» ноцицепторов;
- эктопические разряды из участков аксональной дегенерации, аксональной атрофии и сегментарной демиелинизации;
- эфаптическая передача возбуждения;
- генерация патологической импульсации регенерирующими аксональными ветвлениями.

Центральные:

- нарушение окружающего, пресинаптического и постсинаптического торможения на медуллярном 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;
- нарушение нисходящих тормозных влияний.

ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Показано, что этиотропное лечение, воздействующее на первопричину возникновения невропатического болевого синдрома, далеко не всегда бывает столь же эффективным, как симптоматическая терапия, направленная на патофизиологические механизмы развития боли. Однако это вовсе не означает, что этиотропная терапия проводиться не должна. Более того, иногда начало этиотропной терапии усугубляет имеющийся невропатический болевой синдром (инсулиновый невррит Джордана и т. п.), но это лишь обуславливает

Таблица 4. Европейские рекомендации по симптоматической терапии неврологической боли

Невропатическая боль	Препараты 1-й линии терапии	Препараты 2 и 3-й линии терапии
Постгерпетическая невралгия	Прегабалин, габапентин, лидокаин местно	Капсаицин, опиоиды, трамадол, вальпроаты
Тригеминальная невралгия	Карбамазепин, окскарбазепин	Хирургическое лечение
Болевые полиневропатии	Прегабалин, габапентин, ТЦА	Ламотриджин, опиоиды, СИОЗСиН, трамадол
Центральная невропатическая боль	Амитриптилин, прегабалин, габапентин	Каннабиноиды, ламотриджин, опиоиды

необходимость назначения адьювантных анальгетиков, воздействующих на патогенетические механизмы боли, основные группы которых будут рассмотрены ниже. В соответствии с общепринятыми Европейскими рекомендациями по лечению невропатической боли (табл. 4), выбор симптоматического лечения обуславливается этиологической причиной возникновения болевого синдрома [10].

Предпринимались попытки соотнести отдельные симптомы невропатической боли с механизмами их развития и патофизиологически обоснованно стратифицировать терапию невропатических болевых синдромов. Однако на современном этапе знаний о механизмах невропатической боли реализовать такой подход клинически не удастся. Дело в том, что за развитие одного симптома могут отвечать несколько патофизиологических механизмов, а один и тот же патофизиологический механизм может проявляться разными клиническими симптомами, т. е. отсутствует специфичность клинико-патофизиологической связи [1, 8]. Так, развитие аллодинии может быть связано:

- 1) с повышением числа натриевых каналов на мембранах периферических аксонов;
- 2) центральной сенситизацией нейронов заднего рога;
- 3) регенеративным спраутингом и прорастанием терминалей А-β-волокон тактильной чувствительности во 2-ю пластину заднего рога, воспринимающую исключительно ноцицептивную информацию, и формированием новых интернейрональных связей ноцицептивных и неноцицептивных нейронов;
- 4) патологическим усилением временной суммации болевых импульсов (феномен «взвизгивания») нейронами заднего рога;
- 5) утратой нисходящих тормозных антиноцицептивных влияний или, напротив, с усилением нисходящей, активирующей ноцицептивные структуры задних рогов афферентации из головного мозга.

С другой стороны, повышение числа натриевых каналов на мембранах периферических аксонов может клинически проявляться: 1) аллодинией; 2) стреляющими болями; 3) парестезиями; 4) дизестезиями; 5) динамической гипералгезией на укол иглой.

Задача терапии невропатических болевых синдромов в этой связи облегчается тем, что препарат, изолированно действующий на один патофизиологический механизм, может также помогать при боли, связанной с различными патологическими процессами. Например, антиконвульсанты, блокирующие натриевые каналы, эффективны и при аллодинии, стреляющих болях, парестезиях, дизестезиях. Однако сложность и множественность механизмов генеза невропатиче-

ской боли служат логичным обоснованием для комбинированной терапии [1, 3, 5, 6, 9]. Поэтому целесообразно назначение сопутствующей анальгетической терапии, воздействующей на другой патогенетический механизм, при недостаточной эффективности монотерапии.

В этой связи важно понимать, как действуют на невропатическую боль основные группы препаратов, используемых для лечения хронической боли [1, 3, 8, 10].

Антидепрессанты. Ингибиторы обратного захвата моноаминов повышают концентрацию медиаторов в синапсах антиноцицептивной системы. Таким образом, эти препараты активируют антиноцицептивную систему и подавляют проведение боли. Из них наименее селективны трициклические антидепрессанты (ТЦА) – амитриптилин и имипрамин, зато они обладают наибольшей анальгетической способностью. В большей степени регрессу подвергаются жгучие боли и аллодиния. Важно отметить, что анальгетический эффект ТЦА проявляется уже в первые дни лечения, в то время как антидепрессивный – через несколько недель или месяцев применения. К тому же «анальгетическая» дозировка амитриптилина в несколько раз меньше «антидепрессивной» (соответственно 50–75 и 150 мг и выше). Однако несмотря на низкие дозы, спектр побочных действий у ТЦА (обусловленные антихолинергическим действием: сухость во рту, тошнота, рвота, повышение внутриглазного давления, запор,

■ Гипералгезия требует активного клинического и инструментального обследования для выявления и определения нейроанатомической локализации. Простого сбора жалоб и анамнеза, как при исследовании спонтанных болей, в данном случае недостаточно

задержка мочеиспускания; обусловленные адренергическим действием: тахикардия, аритмии, ортостатическая гипотензия, а также выраженные седативный эффект и головокружение) весьма широк, что ограничивает применение этих препаратов у лиц пожилого возраста. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – сертралин, флуоксетин, пароксетин – не вызывают столь выраженных побочных явлений, как ТЦА, но и анальгетическая активность их существенно ниже, поскольку серотонин не является основным медиатором антиноцицептивной системы. Поэтому СИОЗС в лечении невропатических болей практически не

используются, исключение составляет эсциталопрам, показавший в двойных слепых контролируемых исследованиях высокую анальгетическую эффективность, не зависящую от наличия у пациента депрессии. Антидепрессанты двойного действия – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) – венлафаксин, дулоксетин – показали высокую анальгетическую активность при невропатических болях различной этиологии, сопоставимую с таковой ТЦА, при этом спектр побочных эффектов СИОЗСиН значительно меньше, чем у ТЦА, за счет отсутствия у них антихолинергического действия.

■ Клинические наблюдения эффективности и безопасности габапентина (Габагаммы) в лечении невропатического болевого синдрома при дистальной сенсомоторной диабетической полиневропатии и других видов невропатической боли показывают эффективность препарата в отношении всех видов спонтанных и стимулзависимых невропатических болей

Антиконвульсанты. Блокируя натриевые каналы на мембранах нервных волокон, противосудорожные (карбамазепин, ламотриджин) и антиаритмические (мексилетин) препараты снижают возбудимость нейронов ноцицептивных структур. Это приводит к тому, что болевая импульсация перестает генерироваться ядрами задних рогов спинного мозга и волокнами черепно-мозговых нервов (тройничного, языкоглоточного и др.). В большей степени регрессу подвергаются пароксизмальные стреляющие боли, парестезии и гипералгезии. Причем более выраженный анальгетический эффект наблюдается при лечении краниальных невралгий, чем болей в нижней части тела. Однако выраженный седативный эффект, головокружение и атаксия, возникающие вследствие неселективности подавления активности натриевых каналов (изменяется функциональная активность структур головного мозга, не вовлеченных в процессы патологической аллогенной гипервозбудимости) на фоне приема антиконвульсантов, могут настолько снижать качество жизни пациентов в первые дни приема, что они нередко вынуждены отказываться от лечения. И хотя в течение недели эти побочные явления значительно ослабевают или полностью регрессируют, терапия блокаторами натриевых каналов не всегда возможна.

Лучший профиль переносимости отмечен у габапентина, который является жирорастворимой аминокислотой, по химическому строению схожей с тормозным медиатором ГАМК – нейротрансмиттером, участвующим в передаче и модуляции боли. В основе развития различных видов спонтанной и стимулзависимой боли лежат механизмы, связанные с нарушением процессов торможения нервного импульса на уровне заднего рога, т. е. сенситизация структур ноцицептивной системы. Именно эти процессы и являются мишенью для патогенетического воздействия габапентина, который не только значимо уменьшает выраженность боле-

вого синдрома, но и не снижает качество жизни больных, т. к. частота побочных эффектов минимальна. Габапентин обладает рядом биохимических свойств, позволяющих воздействовать на патогенез невропатического болевого синдрома:

- взаимодействие с $\alpha 2$ -, $\delta 2$ -субъединицами потенциалзависимых Ca_{2+} -каналов и торможение входа ионов Ca_{2+} в нейроны – таким образом снижается гипервозбудимость клеточных мембран, уменьшается сенситизация ноцицептивных нейронов;
- увеличивается синтез γ -аминомасляной кислоты (тормозного нейромедиатора), что стимулирует активность глутамат декарбоксилазы – это приводит к повышению активности антиноцицептивной системы;
- ингибирование синтеза глутамата (возбуждающего нейромедиатора, обладающего к тому же эксайтотоксичностью) ведет к снижению возбудимости структур ноцицептивной системы и предотвращению гибели нейронов;
- модуляция активности NMDA-рецепторов воздействует на процессы формирования «болевого памяти».

Предполагается, что центральный анальгетический эффект габапентина развивается вследствие взаимодействия со специфическими $\alpha 2$ -, $\delta 2$ -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 стимулзависимых 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. [7, 10]. Наши собственные клинические наблюдения эффективности и безопасности габапентина (Габагаммы) в лечении невропатического болевого синдрома при дистальной сенсомоторной диабетической полиневропатии и других видов невропатической боли показывают эффективность препарата в отношении всех видов спонтанных и стимулзависимых невропатических болей. Под наблюдением находились 30 пациентов с полиневропатией различной этиологии (диабетическая, алкогольная, хроническая воспалительная демиелинизирующая (ХВДП) и криптогенная). Частота возникновения и выраженность побочных эффектов, характерных для антиконвульсантов (тошнота, головокружение, сонливость, тремор, нистагм, сухость во рту), на фоне применения Габагаммы была значительно ниже, чем при использовании других препаратов этой группы. Неоспоримым преимуществом Габагаммы перед остальными габапентиноидами является гибкая линейка дозировок: наличие промежуточной дозировки 400 мг позволяет осуществлять более индивидуализированный подбор терапии в зависимости от клинических особенностей пациента и его болевого синдрома. Начальная рекомендованная доза габапентина составляет 300 мг в 1-й день, 600 мг (в два приема) во 2-й день и 900 мг (в три приема) в 3-й день, дальнейшее увеличение суточной дозы осуществляется последовательным прибавлением 300 мг до достижения оптимальной дозы 1 800 мг/сут. Для достижения

максимального эффекта возможно дальнейшее увеличение суточной дозы до 2 400 мг при нормальной переносимости начиная с 15-го дня применения и до 3 600 мг – начиная с 21 дня. Однако, по нашим наблюдениям, у крупных (выше среднего роста и/или страдающих ожирением) пациентов лучше начинать прием Габагаммы с 400 мг, прибавляя соответственно по 400 мг/сут, достигая в первую неделю титрования дозы 1 200 мг/сут и при недостаточной эффективности терапии в первую неделю приема – 2 400 мг/сут во вторую и 3 600 мг/сут в третью неделю приема Габагаммы. Это позволяет быстрее достичь максимально эффективной суточной дозы препарата, не теряя комплаенса больного и не вызывая выраженных побочных эффектов.

При ночной экзacerbации болевого синдрома (даже для пациентов обычного телосложения) более эффективна схема назначения 400 мг Габагаммы вечером, 300 мг утром и 300 мг днем во избежание дневной сонливости. Далее возможно повышение дозировок до 2 000 мг/сут во вторую неделю приема и 3 000 мг/сут в третью. Габагамма хорошо переносится, вплоть до максимальной дозы 3 600 мг/сут, как у пожилых пациентов, так и у пациентов, принимающих другие лекарственные средства. Однако, по нашим наблюдениям, большинству пациентов с невропатической болью при полиневропатиях бывает достаточно 900 или 1 000 (при ночной экзacerbации боли) мг/сут и лишь у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом требуется субмаксимальная или максимальная дозы Габагаммы. Вероятно, это объясняется изменением пространственной конфигурации

α 2-, δ 2-субъединиц потенциал-зависимых кальциевых каналов вследствие их неферментативного гликозилирования при гипергликемии. После проведения патогенетического лечения диабетической полиневропатии антиоксидантами (тиоктовой кислотой) и бенфотиамином (мильгаммой), активирующими транскетолазу, дозы Габагаммы, необходимые для контроля болевого синдрома, снижаются как минимум вдвое [4].

В целом габапентиноиды (габапентин, прегабалин) показывают более высокую эффективность в лечении спонтанной невропатической боли при распространенных поражениях периферической нервной системы (полиневропатиях, плексопатиях).

Наркотические анальгетики (фентанил, бупренорфин) и синтетические опиоиды (трамадол, буторфанол) блокируют проведение боли на уровне задних рогов спинного мозга, воздействуя через сегментарные и нисходящие ингибиторные нейроны желатинозной субстанции, а также подавляя высвобождение альгогенного нейромедиатора – субстанции Р. Целесообразность использования наркотических анальгетиков для лечения невропатической боли продолжает оставаться дискуссионной – анальгетическая эффективность этих препаратов существенно выше при ноцицептивной боли, а выраженные побочные эффекты и развитие лекарственной зависимости ограничивают их применение в лечении невропатических болевых синдромов. Использование синтетических опиоидов при лечении невропатических болевых синдромов целесообразно лишь в случае интенсивной, резистентной к терапии боли, короткими курсами – до

Габагамма®

Быстро устраняет невропатическую боль



- ✓ **Международный стандарт терапии¹**
- ✓ **Гибкая схема титрования**



1. Guidance on the Use of Gabapentin VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel

10 дней. Для паллиативного лечения хронических, не купируемых другими препаратами болевых синдромов применяются трансдермальные системы с медленным высвобождением наркотических анальгетиков.

Местные анестетики. Трансдермальные системы анестезии (пластыри и гели с 2,5- и 5%-ным содержанием лидокаина), как и антиконвульсанты, оказывают анальгетическое воздействие за счет блокады натриевых каналов, но уже на уровне периферических ноцицепторов. Препараты наносят местно на кожу в области боли и гипералгезии. Из острых побочных эффектов может наблюдаться раздражение кожи в области нанесения; чаще оно незначительное и быстро проходит. Если площадь зоны невропатической боли не очень большая и находится в доступном для использования анестетика месте, применение лидокаина в большинстве случаев помогает купировать боль при периферических невропатических болях, таких как диабетическая полиневропатия, опоясывающий герпес, постмастэктомические боли, комплексный регионарный болевой синдром. К сожалению, продолжительность действия трансдермальных систем с анестетиками составляет около 12 часов, что не позволяет использовать их для долгосрочного купирования боли.

Агонисты ваниллоидных рецепторов (капсаицин, нонивамид) подавляют активность периферических ноцицепторов за счет селективной стимуляции тонких немиелинизированных С-волокон периферических нервов, вызывающей высвобождение в концевых терминалах субстанции Р и других аллогенных нейротрансмиттеров. Последовательное истощение запасов субстанции Р приводит к уменьшению болевой афферентации в ЦНС и десенситизации ваниллоидных рецепторов. Местное однократное (на 1 час) применение 8% капсаицина (алкалоид жгучего перца) в виде трансдермальной системы оказалось эффективным в лечении локализованных видов невропатической боли, например, при постгерпетической невралгии на срок до 3 месяцев, не вызывая при этом системных побочных эффектов.

Применение симптоматической терапии невропатической боли целесообразно сочетать с этиотропной терапией основного заболевания, приведшего к повреждению периферической нервной системы, и с патогенетической терапией периферической невропатии [3, 6]. Целью применения патогенетической терапии при невропатических болевых синдромах является не только уменьшение боли, но и восстановление функции пораженных нервов, что позволяет рекомен-

довать ее как базовое лечение. В случае когда больному купируют только болевой синдром, не улучшая функции нерва, исчезновение боли как сигнала опасности не побуждает пациента продолжать лечение, что в итоге приводит к усугублению сенсомоторных и вегетативно-трофических нарушений (вплоть до формирования контрактур и трофических язв с последующим развитием гангрены и ампутацией конечностей, а также кардиальной автономной невропатии, приводящей к фатальным нарушениям ритма, ортостатической гипотензии и нарушениям мозгового кровообращения) [2]. С этой позиции разумное применение анальгетиков, воздействующих на патогенетические механизмы формирования невропатической боли, заключается в назначении их как препаратов второго ряда в качестве адъювантной терапии в дополнение к этиотропной терапии основного заболевания и патогенетической терапии дефицитарных сенсомоторных и вегетативных нарушений [1, 3, 4]. Таким образом, для успешной терапии невропатической боли необходимы максимально ранняя дифференциальная диагностика этиологии и характера болевого синдрома и раннее начало этиотропной, патогенетической и симптоматической обезболивающей терапии с учетом вероятных механизмов патогенеза болевого синдрома (рис. 2).

Клинические особенности заболевания, вызвавшего невропатическую боль, определяют не только этиотропную, но и симптоматическую терапию: невропатическая боль при распространенных поражениях периферической нервной системы (полиневропатии, множественные мононевропатии и плексопатии) лучше «отзывается» на назначение антидепрессантов (если у больного преобладает аллодиния) или антиконвульсантов – блокаторов кальциевых каналов, таких как Габагамма (в случае преобладания спонтанной жгучей, стреляющей боли). У пациентов с локальным поражением (радикулопатии, мононевропатии) более эффективными оказываются блокаторы натриевых каналов. Это клиническое наблюдение отражено и в Европейских рекомендациях по симптоматической терапии невропатической боли (табл. 4) – лечение тригеминальной, языкоглоточной и прочих невралгий рекомендуется начинать с назначения карбамазепина или окскарбазепина [10]. Назначение комбинации из двух и более симптоматических препаратов, по-разному воздействующих на механизмы формирования невропатической боли, целесообразно при резистентных к монотерапии невропатических болевых синдромах [1, 5, 8].



ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В., Строков И.А., Яхно Н.Н. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н.Н. Яхно. М., «МедПресс», 2009. 302 с.
2. Баринов А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клинические проявления, диагностика и лечение. // Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2011. №2. С. 1–8.
3. Баринов А.Н. Невропатическая боль: клинические рекомендации и алгоритмы // Врач. 2012, №9. С. 17–23.
4. Мурашко Н.К. Рациональная полифармакотерапия нейропатической боли. Исследование «ЦЕЛЬ» //Здоров'я України, 2010. №1. С. 40–41.
5. Яхно Н.Н., Баринов А.Н. Невропатическая боль: особенности клиники, диагностики и лечения // Врач. 2007. №3. С. 16–22.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.