

Министерство здравоохранения Московской области

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области

Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Факультет усовершенствования врачей

«УТВЕРЖДАЮ»

Декан факультета
усовершенствования врачей
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
профессор **Б.В. Агафонов**
Протокол №8 от 28.11.2012

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Учебное пособие

Москва
2014

Учебное пособие посвящено диагностике и лечению нейропатических болевых синдромов. Излагается современная концепция патогенеза их развития. Отражена роль сенситизации ноцицептивных структур и дисфункции систем, контролирующих боль, в хронификации нейропатической боли. Описаны методы диагностики и лечения.

Пособие предназначено для врачей-неврологов, студентов медицинских вузов и преподавателей профильных кафедр.

Авторы:

Л.Г. Турбина, д-р мед. наук (МНИКИ)

С.А. Гордеев, д-р мед. наук (ФГБУ «Научный центр неврологии» РАН)

Рецензенты:

М.Н. Шаров, д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

М.Н. Якушин, д-р мед. наук, зам. директора Научно-клинического центра геронтологии

ISBN 978-5-98511-244-3



ВВЕДЕНИЕ

Нейропатическая боль (НБ) связана с органическим повреждением структур периферической или центральной нервной системы (ЦНС), ответственных за контроль и проведение болевой импульсации [1, 2]. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) определяет НБ как «боль, вызванную поражением или дисфункцией нервной системы» [8]. Патогенетической основой такой боли служит периферическая и центральная сенситизация ноцицептивных нейронов. Для развития сенситизации структурное повреждение ноцицептивной системы является необходимым, но не единственным условием. Важно еще наличие в преморбидном состоянии измененной реактивности нейроиммунорегуляторных систем, не обеспечивающих адекватное приспособление к нагрузкам.

В случае повреждения периферических сенсорных структур в пределах первого чувствительного нейрона (чувствительные нервы, межпозвоночные ганглии, задние корешки спинного мозга до его заднего рога) развивается периферическая форма НБ. При повреждении сенсорных структур спинного и головного мозга формируется синдром центральной НБ. По своим клиническим характеристикам НБ более многообразна, чем ноцицептивная, что определяется уровнем, обширностью, длительностью и характером повреждения, а также функциональным состоянием антиноцицептивных систем до момента повреждения.

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

В последнее десятилетие был сделан существенный шаг вперед в понимании патогенеза НБ [1, 2, 5, 10]. В настоящее время признано, что в ее основе могут лежать одинаковые механизмы независимо от природы повреждения. Кроме того, один механизм может участвовать в развитии нескольких болевых симптомов, а один и тот же симптом может быть обусловлен различными механизмами [2, 5, 9]. Нет сомнений в том, что морфофункциональные изменения, обуславливающие развитие нейрогенного болевого синдрома, происходят как на периферическом уровне, так и в ЦНС.

Выделяют следующие **периферические механизмы нейропатической боли**.

1. Прямая стимуляция чувствительных нейронов (например, невралгия тройничного нерва, которая может быть вызвана компрессией нерва сосудами в области мостомозжечкового угла).

2. Периферическая сенситизация ноцицепторов медиаторами воспаления и биологически активными веществами (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-связанный пептид), приводящая к снижению порога возбуждения ноцицепторов и повышению уровня их активности, что клинически проявляется в гипералгезии и аллодинии.

3. Аномальная эктопическая спонтанная активность поврежденных нервов, источниками которой являются зоны демиелинизации и регенерации нерва, что может быть причиной колющих, стреляющих, жгучих болей и парестезий. Она развивается в результате нестабильности мембранного потенциала за счет увеличения количества и перераспределения тетродотоксин-резистентных натриевых каналов [1, 3, 4, 5]. Избыточной активностью первичных С-афферентов объясняют спонтанную стимулонезависимую НБ.

4. Перекрестное возбуждение соседних волокон за счет эфаптической передачи электрического импульса [5]. В месте электрического контакта могут взаимодействовать волокна разного диаметра, при этом сигнал распространяется в обоих направлениях. Полагают, что этот механизм лежит в основе стимулозависимых симптомов боли и объясняет ненормальное восприятие безвредной стимуляции при аллодинии и гиперпатии.

5. Повышение активности α -адренорецепторов на мембранах аксонов, что делает их чувствительными к катехоламинам и норадреналину, выделяющимся из окончаний постганглионарных симпатических волокон [2, 5]. Этот механизм может объяснять зависимость нейрогенной боли от эмоционального стресса и изменения общего состояния организма.

6. «Спрутинг-процесс», в результате которого симпатические волокна прорастают в спинномозговой узел и оплетают в виде корзинок тела чувствительных нейронов, создавая таким образом возможность передачи симпатического возбуждения на проводники соматической чувствительности.

К центральным механизмам нейропатической боли относят центральную сенситизацию, деафферентацию, дезингибицию, активацию дополнительных афферентных путей. Считается, что в центральных отделах нервной системы в условиях НБ происходят нейропластические процессы, в результате которых развивается состояние нарушенного баланса между возбуждающими и ингибиторными процессами. Это состояние описывается под общим названием «*центральная сенситизация*» [1, 2, 5]. Она происходит, когда нейроны задних рогов получают мощный

«залп» импульсов от ноцицепторов, и характеризуется тремя основными признаками: избыточным ответом центральных нейронов на надпороговые стимулы, появлением ответов на подпороговую стимуляцию, расширением площади гипералгезии за пределы иннервации поврежденного нерва. При этом в нейронах задних рогов (ядрах спинномозговых нервов) могут развиваться следующие нейрофизиологические феномены:

- временная и пространственная суммация возбуждения;
- нарастающая потенциация (феномен «взвнчивания»), при которой нейроны становятся более чувствительными к последующим импульсам. Этот феномен опосредован NMDA-рецепторами;
- ответ нейронов на раздражения, наносимые вне зоны их иннервации;
- длительная потенциация;
- длительное центральное облегчение;
- устойчивая деполяризация;
- редукция порога возбуждения, когда неболевые стимулы активируют ноцицепторы.

Повышенную спонтанную активность нейронов считают основным механизмом стимулозависимой боли [5]. Возникновение стимулозависимых феноменов (аллодинии, гипералгезии) связывают с аномальной активацией нейронов задних рогов Аβ-волокон за счет их прорастания в наружные пластины заднего рога (спрутинг-процесс), изменений нейрохимического состава и нарушения центральных тормозных влияний. Все описанные выше изменения нейрональной активности характерны не только для клеток заднего рога спинного мозга, но также и для супрасегментарных структур болевой чувствительности, включая кору головного мозга.

Деафферентация возникает при повреждении соматосенсорных путей, например, нерва, и заключается в растормаживании нейронов и усилении передачи болевых импульсов к вышележащим структурам ЦНС. То есть нейрональная активность генерируется не в поврежденном нейроне, а в нейронах высшего порядка. Примерами такого типа НБ являются диабетическая полинейропатия (ДПН) и постгерпетическая невралгия.

Дезингибция представляет собой дефицит процессов, ингибирующих передачу ноцицептивной информации. Функциональная недостаточность нисходящих антиноцицептивных систем околосинаптического серого вещества, ядер шва, диффузного ноцицептивного ингибирующего контроля (за счет опиатной, серотонинергической, норадренергической

медиации) может определять окончательные характеристики болевого синдрома (интенсивность, длительность и т.д.).

Активация дополнительных (или так называемых замаскированных, интактных у здорового человека) *афферентных путей* происходит вследствие «блокады» восходящего болевого потока (повреждения соматосенсорной системы). Указанный механизм имеет в определенной мере компенсаторный характер, поскольку для нормальной работы антиноцицептивных систем необходимо сохранение потока болевой афферентации.

Гипотеза о деафферентационной гиперчувствительности и аномальной активности нервных структур, расположенных выше уровня поражения, не раз высказывалась исследователями и подтверждается экспериментальными данными [7]. Эта идея была развита Г.Н. Крыжановским, который сформулировал теорию генераторных и системных механизмов патологической боли [3, 4]. Согласно его теории, структурной основой нейрогенных болевых синдромов является группа («агрегат») гиперактивных сенситизированных нейронов с повышенной возбудимостью и нарушенными тормозными механизмами. Взаимодействие этих нейронов между собой подобно действию сетевого генератора. Такой генератор способен развивать длительную самовозбуждающуюся патологическую активность, для которой не обязательна афферентная поддержка с периферии. Особенностью генератора является его способность изменять функциональное состояние других отделов нервной системы, формируя патологическую алгическую систему. На формирование и деятельность этой системы влияют различные экзогенные и эндогенные факторы, которые могут изменять течение болевого синдрома. Развитие алгической системы сопровождается формированием вторичных генераторов, поэтому ликвидация источника первичного генератора не всегда эффективна. Теория Крыжановского, на наш взгляд, наиболее полно отражает патогенетические аспекты нейрогенной боли. Описанные механизмы НБ свидетельствуют о том, что при ее хронификации роль первичного источника боли в определенной степени снижается и на первый план в клинической картине могут выступать проявления дезинтеграции различных нейрональных структур, что осложняет лечение.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Нейропатические боли, как правило, имеют хроническое течение. Для субъективной характеристики НБ больные используют такие определения, как *жгучая, колющая, стреляющая, режущая* [1, 2, 3, 5]. Для этих болей характерен комплекс специфических сенсорных расстройств,

которые можно разделить на две группы. С одной стороны, это позитивные спонтанные (спонтанная боль, дизестезии, парестезии) и вызванные (аллодиния, гипералгезия, гиперестезия, гиперпатия) симптомы, с другой – негативные (гипестезия, гипалгезия) симптомы выпадения функции поврежденных структур. Для НБ характерна комбинация позитивных и негативных симптомов, меняющаяся у одного и того же больного в течение заболевания.

Очень характерным для нейропатического вида боли является феномен аллодинии – появление боли в ответ на стимул, который у здоровых людей ее не вызывает. В таких случаях больные испытывают сильные боли при малейшем прикосновении, иногда даже при дуновении ветра. Различают температурную и механическую аллодинию. Механическая подразделяется на статическую, которая появляется при давлении на фиксированную точку кожного покрова, и динамическую, возникающую при движущихся стимулах (раздражение кожи кисточкой или пальцем). При гипералгезии чувствительность к болевому стимулу оказывается значительно выше, чем ожидается в норме. При гиперпатии субъективный ответ как на болевой, так и на неболевой стимулы является чрезмерным и часто сохраняется в течение долгого времени после прекращения раздражения. Чувства щекотания, безболезненного покалывания и другие подобные ощущения относятся к парестезиям; если эти ощущения причиняют боль, их называют дизестезиями. Типичный пример НБ – феномен невралгии (тригеминальная, постгерпетическая) [1]. Одним из характерных симптомов НБ является каузалгия – интенсивная упорная жгучая боль, нередко носящая ланцинирующий характер, сочетающаяся с аллодинией и гиперпатией и часто сопровождающаяся сосудистыми и трофическими нарушениями. Сочетание жгучей боли с выраженными трофическими расстройствами, а также эффективность в части случаев симпатических блокад послужили поводом для предположения об участии в формировании этой боли симпатической нервной системы. Такую боль называют также симпатически поддерживаемой болью [6].

Клиническими признаками НБ [7, 8] являются:

- отсутствие причины для прямого раздражения ноцицепторов на периферии (травмы, воспаления, ишемии);
- персистирующий, длительный характер боли;
- неэффективность анальгетиков для купирования боли;
- локализация боли в зоне сенсорного дефекта, соответствующего поражению какого-либо отдела нервной системы;
- наличие стимулозависимых болевых феноменов – аллодинии, гипералгезии, гиперестезии, гиперпатии;

- сочетание с вегетативными расстройствами в области боли в виде снижения кровотока, гипер- или гипогидроза и т.д.;
- сочетание с моторными расстройствами;
- частое ухудшение самочувствия по ночам.

В жалобах пациентов патогномичными дескрипторами боли считаются следующие определения: жгучая, стреляющая, дергающая, режущая или сравнимая с ощущением прохождения электрического тока.

Для НБ характерны коморбидные расстройства, в частности, нарушения сна, расстройства настроения в виде симптомов депрессии и тревоги. Распространенность депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с НБ значительно выше, чем в общей популяции [1]. У больных с сочетанием хронической боли и депрессии качество жизни хуже, а интенсивность боли выше. Тревога также является частым коморбидным состоянием при НБ. Пациенты с хронической болью обычно испытывают тревогу как результат стресса от жизни с болью. Боль может вызывать изменения уровня тревоги, а повышенная тревога способна усилить восприятие боли.

ДИАГНОСТИКА НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Для скрининга можно использовать опросники, в частности, DN4 или болевую шкалу LANSS, которые приводятся ниже.

Опросник DN4

Следует заполнить опросник, отвечая «да» или «нет» на каждый из приведенных ниже четырех вопросов.

Собеседование с пациентом

1. Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?
 - а) ощущение жжения
 - б) болезненное ощущение холода
 - в) ощущение как от ударов током
2. Сопровождается ли боль в области ее локализации одним или несколькими из следующих симптомов?
 - а) пощипыванием, ощущением ползания мурашек
 - б) покалыванием
 - в) онемением
 - г) зудом

Осмотр пациента

3. Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

- а) пониженная чувствительность к прикосновению
- б) пониженная чувствительность к покалыванию

4. Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации, проведя в этой области кисточкой?

За каждый положительный ответ начисляется 1 балл. Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической или имеется нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).

Болевая шкала LANSS

Болевой опросник

Вспомните о том, как вы ощущали боль в течение прошедшей недели. Скажите, какое из определений наиболее точно описывает вашу боль.

1. Ощущаете ли вы боль как необычное, неприятное ощущение в вашей коже? Можно ли эти ощущения описать такими словами, как *колющие, щиплющие, пронизывающие* или *проникающие*?

- а) НЕТ, моя боль не похожа на такую 0
- б) ДА, я испытываю такие ощущения в большинстве случаев..... 5

2. Отличается ли цвет кожи в той области, где локализована боль, от других участков кожи? Можно ли сказать, что она покрывается пятнами или выглядит покрасневшей или порозовевшей?

- а) НЕТ, моя боль не изменяет цвет моей кожи..... 0
- б) ДА, я замечаю, что цвет кожи в болевой области становится другим..... 5

3. Изменяется ли чувствительность к прикосновению в той области, где локализована боль? Становится ли неприятно, например, если слегка провести по коже рукой, или болезненно, когда одеваетесь?

- а) НЕТ, моя боль не изменяет чувствительность моей кожи..... 0
- б) ДА, кожа в области боли стала ненормально чувствительной к прикосновению 3

4. Возникает ли ваша боль вдруг, внезапно, без видимой на то причины, даже когда вы в покое? Можно ли описать ее как электрический шок, прыжок или взрыв?

- а) НЕТ, моя боль не похожа на такую 0
- б) ДА, я испытываю такие ощущения в большинстве случаев..... 2

5. Когда вы чувствуете боль, могут ли присутствовать необычные температурные ощущения в этой области? Можно ли их описать такими словами, как *горячо* или *жжет*?

- а) НЕТ, у меня не бывает таких ощущений..... 0
- б) ДА, я испытываю такие ощущения в большинстве случаев .. 1

Сенсорное тестирование

Болевая чувствительность может быть протестирована с помощью сравнения болевой зоны с контралатеральной или соседней неболевой областью на наличие аллодинии или изменений порогов болевой чувствительности при покалывании.

1. **Аллодиния.** Проверяется ответ на легкое тактильное прикосновение (хлопок, шерсть) в неболевой и болевой области. Если нормальная чувствительность регистрируется на здоровом участке, а боль или неприятные ощущения обнаружены в болевой зоне, то аллодиния присутствует.

- а) НЕТ, одинаковые ощущения в обеих зонах..... 0
- б) ДА, аллодиния регистрируется только в болевой зоне 5

2. **Измененный порог болевой чувствительности при покалывании (РРТ).** Определяется болевой порог на покалывание с помощью сравнения ответов на укол иглой, нанесенный мягко на поверхность кожи неболевой, а затем болевой зоны. Если покалывание ощущается остро на неболевой стороне, а со стороны боли воспринимается по-другому, например, отсутствует или притуплено (повышен РРТ), или возникают слишком сильные болевые ощущения (снижен РРТ), то болевой порог на покалывание считается измененным.

- а) НЕТ, одинаковые ощущения
- б) ДА, РРТ изменен в области боли

Для получения итоговой суммы складываются значения параметров сенсорных дескрипторов и тестирования чувствительности. Если сумма <12, то нейропатические механизмы формирования боли маловероятны. Если сумма >12, то нейропатические механизмы формирования боли вероятны.

Болевые опросники применяются для экспресс-диагностики нейропатического компонента хронического болевого синдрома. Однако их применение не заменяет полного клинико-неврологического обследования, которое позволяет выявить причину и механизмы развития НБ в конкретном клиническом случае. Если обследование установило нали-

чие нейропатического компонента, необходимо наряду с этиопатогенетическим лечением проводить комплекс мероприятий для купирования НБ.

ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Лечение синдрома НБ подразумевает прежде всего воздействие на этиологические факторы, являющиеся причиной конкретного заболевания. В настоящее время все большее значение придают методам патогенетической терапии основного заболевания. Симптоматическая терапия включает в себя методы лекарственной терапии болевого синдрома, немедикаментозные методы лечения боли, а также инвазивные методики.

Лекарственные препараты для лечения НБ подразделяются на три основных класса: местные анестетики; адьювантные анальгетики; опиоидные анальгетики.

Местные анестетики эффективно проникают через кожные покровы и оказывают локальное действие на периферические ноцицепторы; их концентрация не достигает в крови уровня, измеряемого лабораторными тестами, что ограничивает вероятность развития системных побочных эффектов и реакций лекарственного взаимодействия. Клинический опыт показывает эффективность применения препаратов с 5% содержанием лидокаина при терапии болевых форм дистальной полинейропатии, например, диабетической, постгерпетической невралгии и т.д. Показан эффект применения пластыря с лидокаином (Версатис), который был зарегистрирован для лечения НБ при постгерпетической невралгии [1]. Действие лидокаина основано на блокировании транспорта ионов натрия через клеточную мембрану периферических нейронов, в результате чего происходит стабилизация мембраны, замедляется распространение потенциала действия, а следовательно, уменьшается боль. Из побочных эффектов может наблюдаться местное раздражение кожи в области нанесения, которое чаще всего незначительно и быстро проходит. Действие препаратов капсаицина, получаемого из стручков красного жгучего перца, основано на истощении запасов субстанции Р в терминалях сенсорных волокон. В ряде исследований применение капсаицина было результативным при лечении НБ, особенно постгерпетической невралгии. Жжение, покраснение и зуд в месте нанесения являются наиболее частыми побочными эффектами. В некоторых случаях отмечается усиление боли при первом нанесении препарата.

Адьювантные анальгетики – препараты, которые изначально рекомендованы не для лечения боли, а для терапии других расстройств. К ним относятся в основном противосудорожные препараты и антидепрессанты.

В настоящее время спектр *антидепрессантов* достаточно велик. Их классификация в значительной степени определяется способностью увеличивать в мозге концентрацию серотонина и/или норадреналина. Одними из первых были синтезированы трициклические антидепрессанты – ТЦА (имипрамин, амитриптилин, кломипрамин), которые продемонстрировали свою эффективность в лечении пациентов с НБ [2, 5]. Тем не менее в России зарегистрирован только один такой препарат – амитриптилин, который используется для лечения НБ. Считается, что обезболивающее действие ТЦА связано с ингибированием ими обратного захвата серотонина и норадреналина, вследствие которого происходит усиление нисходящей активности норадренергических и серотонинергических систем, оказывающих тормозящее влияние на проведение болевых импульсов по ноцицептивным путям в ЦНС. Дополнительными механизмами их действия являются блокада натриевых каналов в периферических нервах и антагонизм по отношению к NMDA-глутаматным рецепторам, которые опосредуют гипералгезию и аллодинию. Помимо блокирования обратного захвата серотонина и норадреналина ТЦА блокируют $\alpha 1$ -адренергические, H1-гистаминовые, M-холинергические рецепторы, что обуславливает целый ряд противопоказаний и побочных эффектов, ограничивающих их применение. Среди побочных действий ТЦА наблюдаются нарушение зрения, сухость во рту, синусовая тахикардия, запор, задержка мочи, спутанность сознания и/или нарушение памяти (антихолинергические эффекты); седативный эффект, сонливость, увеличение массы тела (H1-гистаминовые эффекты); ортостатическая гипотензия, головокружение, тахикардия ($\alpha 1$ -адренергические эффекты). ТЦА противопоказаны больным с острым и подострым инфарктом миокарда, нарушением внутрижелудочковой проводимости, закрытоугольной глаукомой и принимающим ингибиторы моноаминоксидазы. Эти препараты следует применять с осторожностью пациентам с ишемической болезнью сердца, аритмией, артериальной гипертонией, после инсульта, а также с задержкой мочи или вегетативной недостаточностью. Данное обстоятельство существенно ограничивает применение ТЦА в общей медицинской практике.

Решением проблемы названных побочных эффектов стал новый класс антидепрессантов – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), препараты, избирательно повышающие уровень серотонина (флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам). В настоящее время препараты этой группы занимают ведущее место в лечении легких депрессий, тревоги и панических расстройств. По сравнению с ТЦА СИОЗС имеют более благоприятный профиль переносимости,

характеризуются простотой дозирования и минимальным риском развития лекарственных взаимодействий. СИОЗС вызывают меньше побочных действий, но оказывают менее отчетливый противоболевой эффект, что, возможно, объясняется отсутствием прямого влияния на норадренергическую передачу. В двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях СИОЗС не было получено убедительных доказательств их эффективности в лечении хронических болевых синдромов [9]. Испытания, проведенные с участием пациентов с НБ при ДПН, продемонстрировали лишь ограниченную их эффективность. В то же время сочетание СИОЗС с ТЦА оказалось более результативным в лечении хронической боли по сравнению с монотерапией СИОЗС. Это обусловило необходимость создания нового класса препаратов, обладающих такой же эффективностью, как ТЦА, и безопасностью, сравнимой с СИОЗС. Таким новым классом стали антидепрессанты «двойного действия», т.е. селективно увеличивающие содержание в мозге как серотонина, так и норадреналина (СИОЗСН). Эта группа включает три препарата – венлафаксин, дулоксетин и милнаципран.

Эффективность венлафаксина неоднократно доказана в ходе исследований, включавших пациентов с различными формами НБ: при ДПН, нейропатии вследствие химиотерапии и др. Проведен также ряд исследований, подтверждающих профилактическое действие венлафаксина при хронической мигрени и головной боли напряжения. Венлафаксин селективно ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина в ЦНС, при этом у него отсутствуют постсинаптические эффекты, свойственные ТЦА (действие на М-холинорецепторы, α 1-адренергические и гистаминовые рецепторы). Это делает препарат более безопасным, чем ТЦА. В ряде исследований показана эффективность, переносимость и безопасность венлафаксина при лечении как депрессии, так и хронического болевого синдрома. Существуют данные об эффективности венлафаксина при длительной терапии хронической боли, ассоциированной с большой депрессией. Венлафаксин является препаратом с высоким профилем безопасности, что увеличивает приверженность к лечению при долгосрочной фармакотерапии. У пациентов с депрессией, сочетающейся с болью, монотерапия препаратом, применяющимся однократно, повышает комплаентность, что также улучшает исход лечения.

В трех многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях длительностью от 12 до 13 недель показана эффективность применения дулоксетина в дозе от 60 до 120 мг/сут у больных с НБ. В результате исследований обнаружено 50% снижение интенсивности боли при лечении дулоксетином (вне зависи-

мости от применяемой дозы) у 41% больных по сравнению с 24% пациентов, принимавших плацебо. При этом NNT (Number Needed to Treat) составил 5,1 (3,9-7,3). Побочные действия в виде умеренной тошноты, сонливости, запоров, сухости во рту встречались достоверно чаще при использовании дулоксетина (15%) по сравнению с плацебо (8%). Показана эффективность и безопасность применения дулоксетина при длительной (52 недели) терапии НБ [2, 5].

Поскольку, как указывалось выше, хроническая боль часто сопровождается депрессией, актуален выбор препарата, эффективно воздействующего на это психопатологическое состояние и обладающего высоким профилем безопасности. Одним из таких препаратов является пипофезин (Азафен), который нашел широкое применение при лечении тревожно-депрессивных и астено-депрессивных состояний невротического характера. Механизм антидепрессивного действия основан на избирательном ингибировании обратного захвата серотонина и норадреналина, что приводит к увеличению их концентрации в ЦНС. Препарат не обладает кардиотоксическими свойствами. В связи с отсутствием холинолитического действия пипофезин можно назначать больным глаукомой и другими заболеваниями, при которых противопоказано применение препаратов, обладающих холинолитической активностью, в том числе имипрамина и amitриптилина. Пипофезин хорошо переносится больными и лишь в редких случаях вызывает побочные явления (головокружения, тошнота, рвота), которые быстро исчезают при снижении дозы. Отсутствие выраженных побочных явлений позволяет назначать препарат больным с соматическими заболеваниями и лицам пожилого возраста, прежде всего в амбулаторной практике. Показана высокая эффективность пипофезина при лечении депрессии у больных с хроническим болевым синдромом.

На основании исследований, проведенных в последние 3-4 года, сделано заключение: препаратами первого выбора при лечении НБ являются ТЦА. Однако их использование ограничено большим количеством побочных эффектов и целым рядом серьезных противопоказаний.

Впервые *противоэпилептические препараты* (ПЭП) для лечения тригеминальной невралгии применил С. Блюм (1962). Карбамазепин стал одним из первых препаратов, официально зарегистрированных для лечения этого заболевания. Основным механизмом действия ПЭП является уменьшение патологической импульсации нейронов за счет блокирования натриевых и кальциевых каналов, стимуляции ГАМК-ергической активности и действия в качестве антагонистов глутамата. До настоящего времени ПЭП остаются препаратами выбора для лечения НБ.

В начале 90-х годов прошлого столетия появилась новая генерация противосудорожных препаратов, и теперь ПЭП разделяют на препараты первого и второго поколения. К первому поколению относятся: фенитоин, фенобарбитал, примидон, этосуксимид, карбамазепин, вальпроевая кислота, диазепам, лоразепам, клоназепам. Эти препараты практически не рассматриваются в качестве первой линии терапии НБ (за исключением карбамазепина при тригеминальной невралгии) из-за недостаточного уровня обезболивающего эффекта и высокого риска возникновения нежелательных реакций. К наиболее частым побочным явлениям ПЭП первого поколения относятся: реакции со стороны ЦНС (сонливость, головокружение, атаксия, седативный эффект или повышенная возбудимость, диплопия, дизартрия, когнитивные расстройства, ухудшение памяти и настроения), гематологические нарушения (агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения), гепатотоксичность, снижение минеральной плотности кости, кожные высыпания, гиперплазия десен, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (рвота, анорексия). Противосудорожные препараты первого поколения не следует назначать, пока не использованы все другие доступные лекарственные средства.

К ПЭП второго поколения относятся прегабалин (Лирика), габапентин (Нейронтин), ламотриджин (Ламиктал), окскарбазепин (Трилептал), топирамат (Топамакс), леветирацетам (Кеппра), тиагабин (Габитрил), зонисамид (Зонегран), вигабатрин (Сабрил), фелбамат (Талокса). Эти препараты имеют более благоприятные фармакокинетические характеристики и профили безопасности, а также низкий риск лекарственных взаимодействий по сравнению с ПЭП первого поколения. Важно отметить, что габапентин лицензирован для лечения НБ в Европе и постгерпетической невралгии в США. Прегабалин был одобрен в 2004 г. в Европе в качестве препарата для лечения болевой формы периферической нейропатии и в 2005 г. в США для лечения болевой ДПН и постгерпетической невралгии. Дулоксетин одобрен в США для лечения болевой формы диабетической периферической нейропатии.

В России для лечения тригеминальной и языкоглоточной невралгии зарегистрированы фенитоин и карбамазепин (карбамазепин также зарегистрирован для лечения болевой формы ДПН). Прегабалин и габапентин являются единственными препаратами, зарегистрированными в России для лечения всех видов НБ у взрослых.

Опиоидные анальгетики применяются для лечения умеренной и сильной боли, однако они обладают сильным воздействием на систему дыхания, сердечную деятельность, желудочно-кишечный тракт и моче-

выводящую систему, вызывая потенциально опасные побочные эффекты. Кроме того, применение этих препаратов связано с проблемами толерантности и физической зависимости. В ряде случаев опиаты могут быть предпочтительнее и мягче переноситься пожилыми пациентами, чем ТЦА и многие ПЭП. Однако в настоящее время опиаты не могут считаться препаратами выбора при лечении НБ.

Ряд авторов в качестве препаратов первого ряда при лечении болевых форм полинейропатий рекомендуют ТЦА и габапентин или прегабалин. Ко второму ряду относят СИОЗСН – венлафаксин и дулоксетин. Они обладают меньшей эффективностью, но более безопасны, имеют меньше противопоказаний по сравнению с ТЦА, и им должно быть отдано предпочтение при лечении больных с сердечно-сосудистыми факторами риска. Препараты третьей линии – опиоиды. К средствам с более слабым эффектом относят капсаицин, мексилетин, окскарбазепин, СИОЗС, топирамат, мемантин, миансерин. В таблице приводятся препараты, наиболее часто употребляемые при фармакотерапии НБ.

Фармакотерапия нейропатической боли

Фармакологическая группа	Препараты	Средняя суточная доза, мг	Вероятность побочных эффектов
Противо-эпилептические средства	габапентин	1800-3600	+
	карбамазепин	600-1000	++
	прегабалин	300-600	+
ТЦА	амитриптилин	25-150	+++
	пипофезин	25-150	++
СИОЗС	пароксетин	20-40	++
	циталопрам	20-40	++
	сертралин	50-200	++
СИОЗСН	венлафаксин	37,5-150	++
Антиаритмические (мембраностабилизирующие) средства	лидокаин	5 внутривенно	++
	мексилетин	225-675 местно	++ +
Опиоидные анальгетики	трамадол	50-400	++
Антагонисты NMDA-рецепторов	амантадин	200-400	++
	мемантин	20-40	++

Примечание: + – малая, ++ – средняя, +++ – высокая.

Нефармакологические методы лечения

Физические методы лечения ДПН включают гипербарическую оксигенацию (1,2-2 атм.), фототерапию, магнитотерапию, электрофорез, диадинамические токи, электростимуляцию паретичных мышц, чрескожную электронейростимуляцию, иглорефлексотерапию. Противопоказанием к их применению является тяжелое состояние больного, обусловленное соматической патологией, и/или тяжелая декомпенсация метаболизма. Рядом авторов показана высокая эффективность электростимуляции спинного мозга, используемой для лечения хронической НБ. Как правило, имплантацию стимуляторов проводят у пациентов с рефрактерными к фармакотерапии болевыми синдромами.

В заключение следует заметить, что не существует универсальных методов терапии при патологических состояниях, сопровождающихся НБ. Лечение каждого пациента должно быть индивидуальным с учетом этиологии заболевания, клинических особенностей и механизмов болевого синдрома, а также наличия коморбидных расстройств (тревоги, депрессии, заболеваний внутренних органов и т.д.). При выборе лекарственного препарата помимо непосредственного анальгетического действия должны быть учтены другие положительные эффекты (уменьшение уровней тревоги и депрессии, улучшение сна и настроения), а также его переносимость и возможность развития серьезных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боль. Руководство для врачей и студентов // под ред. Н.Н. Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 302 с.
2. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 192 с.
3. Кукушкин М.Л. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004. 144 с.
4. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М.: Медицина, 1997. 352 с.
5. Крыжановский Г.Н. Центральные механизмы патологической боли // Журн. невропатол. психиатр. 1999. №12. С. 4-7.
6. Belgrade M.J. Following the clues to neuropathic pain. Distribution and other leads reveal the cause and the treatment approach // Postgrad. Med. 1999. V. 106, No.6. P. 127-140.
7. Bonica J.J. The management of pain. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990. 2120 p.
8. Merskey H., Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press, 1994. 2nd ed. P. 164-222.
9. Stillman M. Clinical approach to patients with neuropathic pain // Cleveland Clin. J. Med. 2006. V. 73, No.8. P. 726-739.
10. Woolf C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management // Ann. Intern. Med. 2004. V. 140. P. 441-451.

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

1. Каковы причины нейропатической боли?
 - а) повреждение периферических двигательных нервов
 - б) повреждение чувствительных нервов
 - в) недостаточность антиноцицептивных систем
 - г) разрыв боковых столбов спинного мозга
2. Какие типы нейропатической боли Вам известны?
 - а) периферический и центральный
 - б) сенсомоторный
 - в) вегетативный
 - г) тензорный
3. Боль считается хронической, если продолжается:
 - а) сутки
 - б) неделю
 - в) весь период заживления
 - г) по окончании периода заживления
4. Что такое аллодиния?
 - а) повышенная чувствительность к боли
 - б) жжение
 - в) боль в ответ на неболевое раздражение
 - г) обморок в ответ на болевой стимул
5. Как проявляется периферическая сенситизация?
 - а) повышением дискриминационной чувствительности
 - б) астереогнозом
 - в) снижением порога боли
 - г) повышением порога боли
6. Применение противосудорожных препаратов для лечения нейропатической боли обусловлено:
 - а) глутаматергической активацией
 - б) сопутствующей эпилепсией
 - в) повышением возбудимости супрасегментарных структур
 - г) избыточной раздражительностью больного

7. Применение антидепрессантов при нейропатической боли обусловлено:
- а) психическими нарушениями
 - б) истощением антиноцицептивных систем
 - в) дистопией болевых рецепторов
 - г) нарушением проводимости по чувствительным нервам
8. Лечение нейропатической боли предполагает применение следующих комплексов:
- а) нестероидные противовоспалительные средства + мембранстабилизирующие средства
 - б) анальгетики + вазопротекторы + антидепрессанты
 - в) ПЭП + антидепрессанты + мембранстабилизирующие средства
 - г) опиоидные анальгетики + антибиотики + комплексы витаминов

ОТВЕТЫ

1 – б, в, г; 2 – а; 3 – г; 4 – в; 5 – в; 6 – а, в; 7 – б; 8 – в.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Учебное пособие

Редактор: Л.Ю. Заранкина

Корректор: Ю.Н. Мачульская

Оригинал-макет: Л.Н. Ситникова

ISBN 978-5-98511-244-3



Подписано в печать 14.08.2013 г. Тираж 200 экз. Заказ №31
Отпечатано в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»