

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

А.Б. Данилов

ММА им. И.М. Сеченова

Ключевые слова: нейропатическая боль
Key words: aged, neuropathy pain

Нейропатическая боль представляет для лечащих врачей трудную задачу. Проблемы при ее лечении могут быть связаны с различными факторами, включая сложную клиническую картину, неправильный выбор лекарственного препарата и его дозы. Не все пациенты могут назвать свои ощущения, характерные для этого патологического состояния, что может приводить к постановке неправильного диагноза, особенно врачами-терапевтами, к которым обращается большинство пациентов с нейропатической болью. Этот тип болевого синдрома трудно лечить, и немногим пациентам удастся полностью его купировать. Как правило, у больных нарушается сон, развивается депрессия и тревога, снижается качество жизни. Многие из них долго страдают, прежде чем получают адекватную помощь. Большинство пациентов (около 80%) испытывают боль более года до своего первого обращения к специалисту.

Еще один фактор — это неправильный выбор лекарственного препарата. Ключевой характеристикой нейропатической боли является то, что она плохо отвечает на традиционные обезболивающие препараты, такие, как нестероидные противовоспалительные средства. Антikonвульсанты и антидепрессанты считаются наиболее эффективными препаратами для ее лечения. Однако, как показывает практика, эти препараты составляют лишь небольшую часть всех врачебных назначений (около 20%) по поводу нейропатической боли. В то время как нестероидные противовоспалительные средства при нейропатической боли назначают в 41% случа-

ев, простые анальгетики в 21%. Таким образом, более 60% больных с нейропатической болью получают неадекватную фармакотерапию!

Тем не менее в последние годы достигнут существенный прогресс в понимании механизмов нейропатической боли и появились новые возможности ее эффективной терапии.

Терминология. С позиций патофизиологии в настоящее время принято различать **ноцицептивную** и **нейропатическую** боль. Термин «*ноцицептивная*» происходит от лат. *nocere* — повреждать. Ноцицептивная боль возникает тогда, когда повреждающий ткань раздражитель действует на периферические болевые рецепторы (ноцицепторы), расположенные в различных тканях организма (кожа, гладкие и поперечно-полосатые мышцы, связки, суставы, капсулы внутренних органов и др.). Раздражителем ноцицепторов могут быть как экзогенные механические, термические факторы, так и эндогенные процессы (воспаление, мышечный спазм). Ноцицептивная боль чаще всего бывает острой и выполняет защитную функцию («боль — сторожевой пес здоровья» Ч. Шерингтон). Это сигнал, предупреждающий об опасности, который заставляет человека принять соответствующие меры. Примером ноцицептивной боли может быть боль при ожоге, ушибе, травме, остром или хроническом воспалительном процессе, мышечном спазме, инфаркте миокарда и др. При этой боли фактор, вызывающий боль, как правило, очевиден, боль обычно точно локализована и легко описывается пациентами. Следует подчеркнуть, что проведение болевого сигнала

по нервной системе не нарушено. Важным аспектом ноцицептивной боли является то, что она индуцирует так называемые антиноцицептивные эндогенные системы (противоболевые), вследствие чего в большинстве случаев острая ноцицептивная боль быстро стихает или полностью проходит. Антиноцицептивные системы оказывают модулирующее влияние на все этапы проведения болевого сигнала и его восприятие, определяя индивидуальную болевую реакцию и поведение. Характерным для ноцицептивной боли является ее быстрый регресс после прекращения действия повреждающего фактора и после применения болеутоляющих средств.

Под нейропатической подразумевается боль, возникающая при органическом поражении или нарушении функции различных отделов нервной системы, участвующих в контроле боли. Причиной ее могут быть повреждения нервной системы на любом уровне, начиная от периферических сенсорных нервов и заканчивая корой больших полушарий. В неврологии термин «*нейропатическая*» или «*невропатическая*» обычно понимается как поражение периферического нерва. В связи с этим возможно представление, что нейропатическая боль — это боль исключительно при периферической невропатии или полиневропатии, поэтому следует еще раз подчеркнуть, что термин «*нейропатическая боль*» характеризует болевой синдром при поражении или нарушении функции как периферической, так и центральной нервной системы на любом уровне.

Ноцицептивная боль чаще бывает острой, реже хронической (остеоартрит, ревматоидный артрит). Нейропатическая боль — преимущественно хроническая.

От правильной трактовки болевого синдрома (ноцицептивная, нейропатическая или смешанная) зависит выбор фармакотерапии. При ноцицептивной боли рекомендуются нестероидные противовоспалительные препараты, доказавшие свою эффективность при этом типе болевого синдрома. При нейропатической боли показаны препараты другого механизма действия (антиконвульсанты, антидепрессанты, опиоиды и др.), речь о которых пойдет в разделе «лечение». Таким образом, для адекватной терапии очень важен анализ болевого синдрома с точки зрения патофизиологических механизмов.

Эпидемиология. По данным американских исследований, нейропатическая боль встречается в 1,5% случаев. В Европе ее распространенность составляет 6,5—7,5% в популяции. Сегодня понятие нейропатической боли объединяет большую группу хронических болевых синдромов, которые ранее рассматривались самостоятельно.

Периферическая нейропатическая боль

Диабетическая полиневропатия

Алкогольная полиневропатия

Полиневропатия, вызванная химиотерапией

Острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия

Алиментарно-обусловленные полиневропатии

Идиопатическая сенсорная невропатия

Компрессия или инфильтрация нерва опухолью

Фантомная боль

Постгерпетическая невралгия

Тригеминальная невралгия

ВИЧ-обусловленная сенсорная невропатия

Туннельная невропатия

Радикулопатия (шейная, пояснично-крестцовая)

Боль после мастэктомии

Пострадиационная плексопатия

Комплексный регионарный болевой синдром

Центральная нейропатическая боль

Компрессионная миелопатия при стенозе спинномозгового канала

Пострадиационная миелопатия

Сосудистая миелопатия

ВИЧ-обусловленная миелопатия

Травма спинного мозга

Постинсультная боль

Боль при рассеянном склерозе

Боль при болезни Паркинсона

Сирингомиелия

Латеральный инсульт ствола мозга

К этой группе относят болевой синдром при различных моно- и полиневропатиях, наиболее часто боли возникают при диабетической и алкогольной полиневропатии (25—45%). Постгерпетическая невралгия (в пожилом возрасте это осложнение возникает в 70% случаев опоясывающего герпеса) также является вариантом нейропатической боли. К нейропатическому болевому синдрому относится комплексный регионарный болевой синдром (локальная боль с отеком, трофическими расстройствами и остеопорозом), который ранее обозначался как рефлекторная симпатическая дистрофия. Невралгия тройничного нерва, фантомная боль, пос-

Таблица 1
Распространенность нейропатической боли
в США

Заболевание, синдром	Количество случаев, млн
Нейропатическая боль в спине (радикулопатия)	2,1
Болевая диабетическая полиневропатия	0,6
Постгерпетическая невралгия	0,5
При онкологических болезнях	0,2
При травме спинного мозга	0,15
Комплексный регионарный болевой синдром	0,14
При рассеянном склерозе	0,1
Фантомная боль	0,1
Постинсультная центральная боль	0,08
Тригеминальная невралгия	0,08

тинсультная центральная боль, болевой синдром при рассеянном склерозе, сирингомиелии, поражении спинного мозга — типичные примеры нейропатической боли. По данным разных авторов, она встречается: при диабетической полиневропатии — до 45%, рассеянном склерозе — 28%, сирингомиелии — 75%, мозговом инсульте — 8%, травме нерва — 5%. Большинство пациентов с нейропатической болью (около 50%) — это люди пожилого возраста (радикулопатия, диабетическая полиневропатия и постгерпетическая невралгия, см. табл. 1). Несмотря на то, что радикулопатию в последние годы стали рассматривать как вариант нейропатической боли, следует отметить, что она не является исключительно нейропатической по своему механизму. Правильнее говорить об участии как нейропатического, так и ноцицептивного компонентов в формировании этой боли, так как помимо непосредственного поражения нервного корешка при радикулопатии активируются ноцицепторы межпозвоночного диска, связочного аппарата, развивается неспецифический воспалительный процесс.

Клиническая характеристика. Нейропатическая боль имеет свои характерные отличия. Прежде всего, это комплекс разнообразных сенсорных расстройств. Специфическим для нейропатической боли является феномен аллодинии. Аллодиния — это появление боли в ответ на стимул, который в нормальных условиях ее не вызывает. В таких случаях больные испытывают сильную боль при малейшем прикосновении,

иногда даже при дуновении ветра. Различают температурную (действие температурного стимула) и механическую (действие механического стимула) аллодинию. Механическая аллодиния подразделяется на статическую, которая появляется при давлении на фиксированную точку кожного покрова, и динамическую, возникающую при движущихся стимулах, например легкое раздражение кожи кисточкой или пальцем.

При нейропатической боли часто наблюдается гиперестезия, гипералгезия, гиперпатия, невралгия. Термин «*гипералгезия*» применяется в случае, если к стимулу, который в нормальных условиях должен был вызвать боль, чувствительность оказалась значительно выше, чем ожидалось. По локализации выделяют *первичную и вторичную гипералгезию*. Первичная гипералгезия локализуется в зоне иннервации поврежденного нерва или в зоне тканевого повреждения. Вторичная гипералгезия имеет более широкое распространение, выходя далеко за границы тканевого повреждения или зону иннервации поврежденного нерва. При *гиперпатии* субъективный ответ как на болевой, так и на неболевой стимул бывает чрезмерным и часто сохраняется долгое время уже после прекращения раздражения. Феномен невралгии (тригеминальная, постгерпетическая) — типичный пример нейропатической боли.

Пациента может беспокоить также спонтанная боль, возникающая при очевидном отсутствии какого-либо внешнего воздействия. Она, как правило, жгучая, колющая. Чувство щеко-тания, безболезненного покалывания или другие подобные ощущения относятся к парестезии; если эти ощущения причиняют боль, то их называют дизестезией.

Общая характеристика невропатической боли:

- персистирующий (постоянный) характер;
- большая длительность;
- неэффективность анальгетиков для ее купирования;
- многообразное сенсорное вовлечение, т. е. позитивные чувствительные феномены: парестезии, дизестезии, невралгия, гиперестезия, гипералгезия, аллодиния, или негативные симптомы (выпадение разных модальностей чувствительности — гипалгезия, термогипестезия);
- сочетание с вегетативной симптоматикой;
- сочетание с моторными расстройствами.

Диабетическая полиневропатия. Болевой синдром при диабетической полиневропатии является типичным примером нейропатической боли с сочетанием позитивных и негативных сенсорных феноменов, чаще всего у больных с дистальной симметричной сенсорной и сенсомоторной полиневропатией. Типичные жалобы — покалывание и онемение в стопах и голених, усиливающиеся в ночное время. В то же время у больных может возникать резкая, стреляющая (ланцинирующая), пульсирующая и жгучая боль. У части пациентов отмечается аллодиния и гиперестезия. Все вышеописанные расстройства относят к позитивным сенсорным симптомам нейропатической боли. К негативным симптомам относят болевую и температурную гипестезию, которая в начальной стадии заболевания представлена умеренно в дистальном отделе, но по мере прогрессирования распространяется проксимально, вовлекая и руки. Сухожильные рефлексy, как правило, снижены, а мышечная слабость ограничивается мышцами стопы.

Реже боль может возникать при диабетической асимметричной невропатии, обусловленной васкулитом в эпинеурii, у пожилых лиц с умеренно выраженным или неустановленным сахарным диабетом. Боль часто начинается в поясничной области или в области тазобедренного сустава и распространяется дистально по ноге с одной стороны. При этом отмечают слабость и похудание мышц бедра, таза на той же стороне. Восстановление, как правило, хорошее, но не всегда полное.

Диабетическая тораколюмбальная радикулопатия вследствие поражения нервных корешков характеризуется болью в плечевом поясе с одной или обеих сторон, в сочетании с кожной гиперестезией и гипестезией в области пораженных корешков. Эта форма чаще встречается у пожилых пациентов с длительным сахарным диабетом и, как правило, имеет тенденцию к медленному восстановлению функций.

При тяжелом нарушении углеводного обмена (кетацидозе) возможна острая невропатия с сильной жгучей болью и снижением массы тела. Очень выражены аллодиния и гипералгезия при минимальном сенсорном и моторном дефиците. Восстановление коррелирует с прибавкой массы тела и коррекцией гликемии.

Постгерпетическая невралгия — самое частое осложнение герпесвирусной инфекции, особенно у пожилых людей и у пациентов с нарушением иммунитета. Herpes zoster, или опоясывающий лишай, — это острое болезненное состояние. После перенесенной в детстве ветряной оспы вирус Varicella zoster остается в организме в латентном состоянии, локализуясь преимущественно в сенсорных ганглиях, расположенных в задних корешках спинальных нервов и в чувствительных корешках тройничного нерва. При реактивации (в том числе иногда после вакцинации) вирус вызывает образование характерной везикулярной сыпи, расположенной по дерматомному типу, т. е. в зоне иннервации соответствующего сенсорного нерва: у 50% больных на туловище, у 20% — на голове, у 15% — на руках и у 15% — на ногах. Через несколько дней сыпь трансформируется в пустулезную, затем образует корочки и к концу 3-й недели заболевания исчезает.

Хотя у некоторых пациентов острая фаза опоясывающего герпеса протекает бессимптомно, в большинстве случаев развивается постгерпетическая невралгия. Это осложнение наблюдается у 50% больных старше 60 лет. В основе боли, связанной с такой невралгией, лежат воспалительные изменения или повреждения ганглиев задних корешков спинного мозга и периферических нервов в пораженных зонах тела. Если поражен задний корешок или его ганглий, в соответствующей зоне иннервации также происходят патологические изменения. Постгерпетическая невралгия возникает при поражении корешков задних рогов спинальных нервов, чаще всего торакальных, и тройничного нервов.

Наиболее часто постгерпетическая невралгия сохраняется:

- в течение 1 мес после появления сыпи,
- в течение 3 мес после появления сыпи,
- после исчезновения сыпи.

Постгерпетическая невралгия может быть:

- постоянной, глубокой, тупой, давящей или жгучей,
- спонтанной, периодической, колющей, стреляющей, похожей на «удар током»,
- аллодинической, острой, поверхностной, жгучей, иррадиирующей, зудящей при одевании или легком прикосновении (у 90% пациентов).

У большинства пациентов постгерпетическая невралгия уменьшается в течение первого года. Однако у части больных она может сохраняться годами и даже в течение всей оставшейся жизни, причиняя немалые страдания. Невралгия оказывает значительное отрицательное влияние на качество жизни и функциональный статус пациентов, у которых могут развиваться аффективные расстройства в виде тревожности и депрессии.

Центральная постинсультная боль. Термином «центральная постинсультная боль» обозначают боль и некоторые другие нарушения чувствительности, появившиеся в результате перенесенного инсульта, если не идентифицированы другие причины боли. Эту боль еще называют таламической, хотя сейчас установлено, что нарушения мозгового кровообращения и в других отделах ЦНС, кроме зрительного бугра, могут вызывать центральную нейропатическую боль. В целом центральная нейропатическая боль наблюдается примерно у 8% больных, перенесших инсульт. Тем не менее, зрительный бугор и ствол мозга — это отделы головного мозга, поражение которых при инсульте чаще всего сопровождается центральной нейропатической болью. Ее патофизиология во многом остается неясной.

Центральная постинсультная боль развивается в течение первого года после инсульта у 8% пациентов. Поскольку распространенность инсульта велика — около 500 случаев на 100000 населения, — абсолютное число лиц с постинсультной болью весьма значительно. Начало болевого синдрома может быть вскоре после инсульта или через определенное время. В специальном исследовании этой боли были получены следующие данные: у 50% пациентов боль возникла в течение первого месяца после инсульта, у 37% она началась в период от месяца до 2 лет после инсульта, у 11% — после 2 лет от момента инсульта.

Центральная постинсультная боль ощущается в большей части тела, например, в правой или левой половине; однако у некоторых пациентов болевые ощущения могут быть локализованы в одной руке или в области лица. Наиболее часто они характеризуют ее как жгучую, ноющую, пощипывающую, разрывающую. Постинсультную боль могут усиливать различные фак-

торы: движение, холод, тепло, эмоции. У других пациентов, напротив, эти же факторы могут ослаблять боль, особенно тепло. Эта боль часто сопровождается такими неврологическими симптомами, как гиперестезия, дизестезия, чувство онемения, изменения чувствительности к воздействию тепла, холода, прикосновениям и/или вибрации. Патологическая чувствительность к теплу и холоду встречается наиболее часто и служит надежным диагностическим признаком центральной нейропатической боли. По данным исследований, 70% пациентов с этой болью не способны ощутить разницу в температуре в диапазоне от 0 до 50°. Следует отметить, что боль очень плохо поддается лечению и часто рефрактерна к терапии опиатами, трициклическими антидепрессантами и карбамазепином.

Диагностика. Ключ к диагнозу синдрома нейропатической боли нередко находится в оставленных без внимания или полностью забытых событиях, случившихся за несколько недель или месяцев до появления симптомов болезни. Поэтому пациента следует тщательно расспрашивать о недавно перенесенных инфекционных заболеваниях, травмах, выяснить, нет ли у него каких-либо других симптомов системного заболевания, эндокринной патологии, следует спросить об отношении больного к алкогольным напиткам. Важно узнать, как началось заболевание, так как первые симптомы, например, парестезии или онемение, могут появиться за несколько дней или даже недель до появления боли. Большое внимание надо уделить характеристике, данной пациентом самому болевому синдрому: интенсивности, продолжительности, изменчивости в течение суток; факторам, которые могут его провоцировать, а также эффективности анальгетиков.

При клинико-неврологическом обследовании важно акцентировать внимание на состоянии не только чувствительной сферы, выявляя позитивные (аллодиния, гипералгезия, гиперпатия) и негативные (гипалгезия) симптомы, но и двигательной (периферический парез, атрофия, центральный парез, спастичность, гиперкинез), а также вегетативной нервной системы (нарушение потоотделения, отеки, изменение цвета кожных покровов).

Из *шкал, предназначенных для оценки нейропатической боли*, наиболее популярны

Таблица 2

Опросник DN4 для диагностики происхождения нейропатической боли

Пожалуйста, заполните этот опросник, отметив галочкой один ответ для каждого пункта в приведенных ниже 4 вопросах.

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Вопрос 1: Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

	Да	Нет
1. Ощущение жжения	☐	☐
2. Болезненное ощущение холода	☐	☐
3. Ощущение как от ударов током	☐	☐

Вопрос 2: Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

	Да	Нет
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	☐	☐
5. Покалыванием	☐	☐
6. Онемением	☐	☐
7. Зудом	☐	☐

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

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

	Да	Нет
8. Пониженная чувствительность к прикосновению	☐	☐
9. Пониженная чувствительность к покалыванию	☐	☐

Вопрос 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

	Да	Нет
10. Проведя в этой области кисточкой	☐	☐

Если получено 4 ответа «да» или более, боль расценивается как нейропатическая

Лидсская шкала оценки нейропатических симптомов (LANSS) и опросник DN4. Лидсский вопросник для оценки нейропатической боли был разработан с целью дифференцирования нейропатической и ноцицептивной боли. Эти шкалы прошли этап предварительного одобрения, поскольку они были разработаны недавно и только начали применяться в широкой практике. На наш взгляд опросник, DN4 может быть весьма удобен для скринингового анализа нейропатической боли (табл. 2).

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) используется для оценки интенсивности боли. По методу ВАШ на отрезке прямой в 10 см больной отмечает интенсивность боли. Начало линии слева соответствует отсутствию болевого ощущения, конец отрезка справа — непереносимой боли. Для удобства количественной обра-

ботки на отрезке наносят деления через каждый сантиметр. Цифровые шкалы более разнообразны: на одних интенсивность боли обозначается от 0 до 10, на других — в процентах от 0 до 100. Больной должен обозначать интенсивность боли, зная, что ноль соответствует отсутствию боли, а конечная цифра шкалы — максимально выраженной боли, которую пациент испытывал когда-либо в жизни.

Многомерная оценка боли возможна с использованием *болевого опросника Мак-Гилла*, который в русском варианте состоит из 78 слов-дескрипторов (слов, определяющих боль). Больного просят описать боль, выбрав те или иные дескрипторы. Обработка данных сводится к определению трех показателей: индекс числа выбранных дескрипторов — общее число выбранных слов; ранговый индекс боли (РИБ) — сумма порядковых номеров субдескрипторов в данном подклассе; интенсивность боли определяется путем подсчета слов, характеризующих боль в период исследования.

Опросники качества жизни. С целью оценки интенсивности боли, ее влияния на жизнь, определения эффективности применяемых противоболевых средств исследуют также степень жизненной активности пациента. При необходимости более тщательного анализа эмоционально-личностной сферы пациентов проводят специальное психологическое тестирование: многостороннее исследование личности, определение уровня реактивной и личностной тревожности по тесту Спилбергера, оценку уровня депрессии по тесту Бека, шкале Гамильтона.

Для объективизации и ранней диагностики нарушений в периферических нервах широко используется *электронейромиография*. Так, например, при диабетической полиневропатии с болевым синдромом наиболее часто страдает скорость проведения возбуждения по сенсорным волокнам (более 80% случаев), у 50% больных увеличивается резидуальная латенция и снижается сенсорный потенциал, моторные волокна поражаются значительно реже, в отличие от алкогольной болевой полиневропатии, когда преобладает смешанное поражение. Регистрация *вызванных потенциалов* позволяет объективно установить нарушение сенсорной функции на разных уровнях. Оно приводит к снижению амплитуды и удлинению латенций вызванных потенциалов соответствующей модальности, а

при полном поражении — к исчезновению ответа. Применяются вызванные потенциалы различной модальности: соматосенсорные, тригминальные. Для оценки состояния вегетативной нервной системы, в частности, потоотделения, можно использовать метод *вызванных кожных симпатических потенциалов*. Одним из методов исследования боли является методика *ноцицептивного флексорного рефлекса*, позволяющая косвенно судить о функциональном состоянии ноцицептивных и антиноцицептивных систем. Помимо нейрофизиологических, используются такие методы, как термография, с помощью которой можно определить изменения кожной температуры на пораженной конечности, отражающие периферические вазомоторные нарушения.

При хронической боли в спине, а также при центральной боли целесообразно использование *нейровизуализационных методик*, таких, как компьютерная и магнитно-резонансная томография, которые позволяют выявить структурные изменения как в центральной нервной системе, так и в периферическом аппарате (компрессия корешка). *Позитронно-эмиссионная томография* не является методом исследования болевых систем, однако позволяет судить о метаболизме мозга и активности различных его отделов при болевых синдромах. Этот метод при таламическом синдроме обнаруживает снижение метаболизма глюкозы в заднелатеральной части зрительного бугра и корковых отделах постцентральной области при корковой активации в прецентральной зоне стороны поражения. Предполагается, что при таламическом синдроме важную роль в генезе боли имеют вторичные корковые нарушения в зоне центральной борозды.

Таким образом, успех диагностики зависит прежде всего от тщательного и грамотного клинического анализа болевых проявлений. Детальный анамнез, учет всех жалоб, тщательный осмотр больного с применением специальных диагностических приемов, а также инструментальные методы исследования помогают выявить первопричину болевого синдрома и назначить соответствующую, патогенетически обоснованную терапию.

Патофизиологические аспекты невропатического болевого синдрома сложны. Невропатическая боль является результатом нарушенного взаимодействия ноцицептивных и антиноцицеп-

тивных систем вследствие их поражения или нарушения функций на различных уровнях нервной системы. Наиболее изучены патогенез, касающийся функций периферических нервов, корешков, заднего рога спинного мозга, нейротрансмиттеров боли, глутаматных рецепторов, натриевых и кальциевых каналов. К ним относят спонтанную эктопическую активность поврежденных аксонов, сенситизацию болевых рецепторов, патологическое взаимодействие периферических сенсорных волокон, гиперчувствительность к катехоламинам. Большое внимание уделяется изучению механизмов центральной сенситизации, феномена «взвинчивания», недостаточности антиноцицептивных нисходящих влияний на задний рог спинного мозга (центральной дисингибиции).

Центральная сенситизация группы нейронов спинного мозга является следствием нейрональной пластичности, активированной первичной афферентной стимуляцией. Этот процесс считается решающим в формировании синдрома невропатической боли, приводящим к развитию аллодинии и гиперпатии.

Вольтажзависимые кальциевые N-каналы расположены в поверхностной пластинке заднего рога спинного мозга и участвуют в формировании невропатической боли. Имеются данные об увеличении высвобождения нейротрансмиттеров при активации N- и P-типов вольтажзависимых кальциевых каналов.

Лечение. Лечение синдрома невропатической боли подразумевает воздействие на этиологические факторы — причину заболевания и собственно лечение болевого синдрома. Терапия зачастую очень трудна, что отражено в большом разнообразии методов лечения.

В лечении невропатической боли применяют немедикаментозный и медикаментозный подход. Из немедикаментозных используются методы, усиливающие активность антиноцицептивных систем: акупунктура, чрескожная электронейростимуляция, стимуляция спинного мозга, физиотерапия, биологическая обратная связь, психотерапия, магнитная стимуляция мозга. Реже применяют блокады и нейрохирургические методы лечения (разрушение зоны вхождения заднего корешка), блокирующие ноцицептивную афферентацию.

Лекарственная терапия является основным методом лечения невропатической боли. Однако

нейропатическая боль часто не отвечает на стандартные обезболивающие средства, такие, как нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты. Это обусловлено тем, что при нейропатической боли главными патогенетическими механизмами является не активация периферических ноцицепторов, а нейрональные и рецепторные нарушения, периферическая и центральная сенситизация.

В последнее время показана некоторая эффективность опиоидов в лечении нейропатической боли, но применение этих препаратов приводит к развитию толерантности (резистентности или нечувствительности к опиоидам), которая определяется как потребность в увеличении дозы для достижения такого же клинического эффекта. Риск пагубного пристрастия и наркомании является еще одной проблемой при лечении хронического болевого синдрома. На сегодняшний день ни один из препаратов опиоидного ряда не утвержден для лечения нейропатической боли. Применение опиоидов связано также с такими побочными эффектами, как запор, седативный эффект, тошнота и быстрая смена настроения (при применении высоких доз).

В отсутствие явного болеутоляющего эффекта при применении традиционных обезболивающих препаратов, у пациентов с нейропатической болью испытывали самые разные лекарственные препараты. Первыми из них, оказавшимися эффективными, были трициклические антидепрессанты. Однако применение этих препаратов часто ограничивается их побочным эффектом, связанным с антихолинергическим действием, вероятностью ортостатической гипотензии и нарушением ритма сердца.

Считается, что действие местных анестетиков, в частности лидокаина, основано на блокировании потока натриевых ионов через клеточную мембрану нейронов. Это стабилизирует клеточную мембрану и предотвращает распространение потенциала действия и соответственно уменьшает боль. Следует иметь в виду, что уменьшение боли при местном применении обезболивающих средств не распространяется за пределы площади и продолжительности контакта с пораженной областью тела. Это может быть удобным для пациентов с небольшой зоной распространения боли. Лидокаин 5% в составе крема или трансдермальной транспортной системы показан для снятия боли при постгерпети-

ческой невралгии. Побочные реакции в виде жжения и эритемы могут наблюдаться в месте наложения этой системы.

Противоэпилептические, или противосудорожные, препараты используются для лечения нейропатической боли с 1960-х годов. Карбамазепин был признан препаратом первого выбора при лечении тригеминальной невралгии. Однако даже в самых ранних сообщениях говорилось об ограниченности применения антиконвульсантов при лечении болевых синдромов. Так, была показана их более высокая эффективность при болевом синдроме, связанным с периферическим поражением, чем при центральной боли. Несмотря на имеющиеся данные о положительном ответе постоянной боли на антиконвульсанты, более высокая эффективность антиэпилептических препаратов все же показана при острой и пароксизмальной боли. Кроме того, эффективность антиконвульсантов может достигаться ценой достаточно серьезных побочных эффектов (анемия, гепатотоксичность, эндокринопатия и др.). Учитывая вышеуказанные ограничения, антиэпилептические препараты можно применять, когда другие медикаменты оказываются неэффективными или противопоказаны. Данных по препаратам II поколения (ламотриджин, топирамат, леветирацетам) немного, и ни один из них не зарегистрирован для лечения нейропатической боли.

Появление в 90-х годах препарата габапентин открыло новые перспективы в лечении нейропатической боли и множества других хронических болевых синдромов. Габапентин проявил себя как эффективный и безопасный препарат в лечении разнообразных нейропатических болевых синдромов. Совсем недавно в США и Европе был зарегистрирован новый препарат, прегабалин — продолжение разработок в направлении специфических препаратов, действующих независимо от этиологии на центральные механизмы нейропатической боли. Следует особо подчеркнуть, что несмотря на определенную эффективность вышеупомянутых разных групп препаратов, нейропатическая боль не включена в число показаний к применению у большинства из них. Исключением являются: габапентин и прегабалин, они зарегистрированы для лечения периферической и центральной нейропатической боли, карбамазепин — для лечения только тригеминальной невралгии.

Прегабалин близок по механизму действия к хорошо известному в России препарату габапентин. Однако у него есть ряд определенных отличий и существенных преимуществ. Прегабалин является дериватом гамма-аминомасляной кислоты и представляет собой по сути ее аналог. У прегабалина и габапентина схожий фармакологический профиль. Эти препараты относятся к одному классу средств, имеющих высокую аффинность к $\alpha_2\delta$ -протеину кальциевых каналов в центральной нервной системе. Считается, что при модуляции функции кальциевых каналов (уменьшая вход кальция в клетку) уменьшается высвобождение ряда нейротрансмиттеров (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в перевозбужденных нейронах. Поскольку выделение нейротрансмиттеров уменьшается, вероятность передачи нервного импульса на следующий нейрон становится ниже, что способствует редукции болевого синдрома. Важно отметить, что прегабалин вызывает эффект только в условиях перевозбуждения, что проявляется в модуляции, приводящей к переходу в нормальное состояние. Благодаря снижению высвобождения нейротрансмиттеров прегабалин селективно подавляет возбудимость сети нейронов, причем только при патологических состояниях.

Оба препарата показали свою эффективность в лечении различной нейропатической боли. Габапентин можно принимать независимо от приема пищи. Нет необходимости в определении сыровоточных концентраций для оптимизации лечения. При нейропатической боли препарат следует титровать, начиная с 300 мг/сут, увеличивая на 300 мг в день, до целевой суточной дозы, равной 1800 мг. При титровании дозы препарата суточную дозу на равные части можно не делить. При необходимости ее можно увеличить до 3600 мг. Время между приемом доз не должно превышать 12 ч. Пациентам преклонного возраста может потребоваться корректировка дозы, так как у них часто бывает нарушена функция почек. Наиболее частые побочные эффекты ($\geq 5\%$): головокружение (21,1%), сонливость (16,1%), реже наблюдаются понос (5,6%), головная боль (5,5%), тошнота (5,5%), периферические отеки (5,4%) и астения (5%).

Большое количество исследований эффективности прегабалина было проведено на моделях постгерпетической невралгии и болевой диабетической

невропатии. Дозы прегабалина от 300 до 600 мг/день показали себя наиболее эффективными по сравнению с плацебо, значительно уменьшая боль и нарушения сна. Диапазон суточных доз прегабалина — 150–600 мг/сут в 2 или 3 приема. Препарат можно принимать до, во время или после еды. Выпускается в капсулах по 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг и 300 мг, капсулах по 25 мг и 50 мг для пациентов с нарушением функции почек. При лечении периферической нейропатической боли стартовая доза может составлять 150 мг/сут. В зависимости от эффекта и переносимости дозу можно увеличить до 300 мг/сут через 3–7 дней. При необходимости можно увеличить дозу до максимальной (600 мг/сут) через 7-дневный интервал. В соответствии с опытом применения препарата, при необходимости прекращения приема рекомендуется снижать дозу постепенно в течение недели. Прегабалин не метаболизируется в печени и не связывается с белками плазмы, поэтому он практически не взаимодействует с другими лекарствами. Прегабалин хорошо переносится. Наиболее частые побочные реакции — головокружение и сонливость. Эти неблагоприятные явления аналогичны таковым, наиболее частым при лечении габапентином.

Для пациентов с болевой диабетической полиневропатией максимальная рекомендуемая доза прегабалина составляет по 100 мг 3 раза в день (300 мг/сут). Пациентам с клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин и пожилым лицам прием препарата следует начинать с дозы 50 мг 3 раза в день (150 мг/сут) и, в зависимости от эффекта и переносимости, доза в течение первой недели лечения может быть увеличена до 300 мг/сут.

Для пациентов с постгерпетической невралгией доза прегабалина составляет от 75 до 150 мг 2 раза в день или от 50 до 100 мг 3 раза в день (150–300 мг/сут). Пациентам с клиренсом креатинина ≥ 60 мл/мин и пожилым лицам прием препарата следует начинать с дозы 75 мг 2 раза в день или 50 мг 3 раза в день (150 мг/сут) и, в зависимости от эффекта и переносимости, доза в течение первой недели лечения может быть увеличена до 300 мг/сут.

В итоге с учетом доказательных исследований вышеуказанных препаратов алгоритм фармакотерапии нейропатической боли можно представить следующим образом (схема).

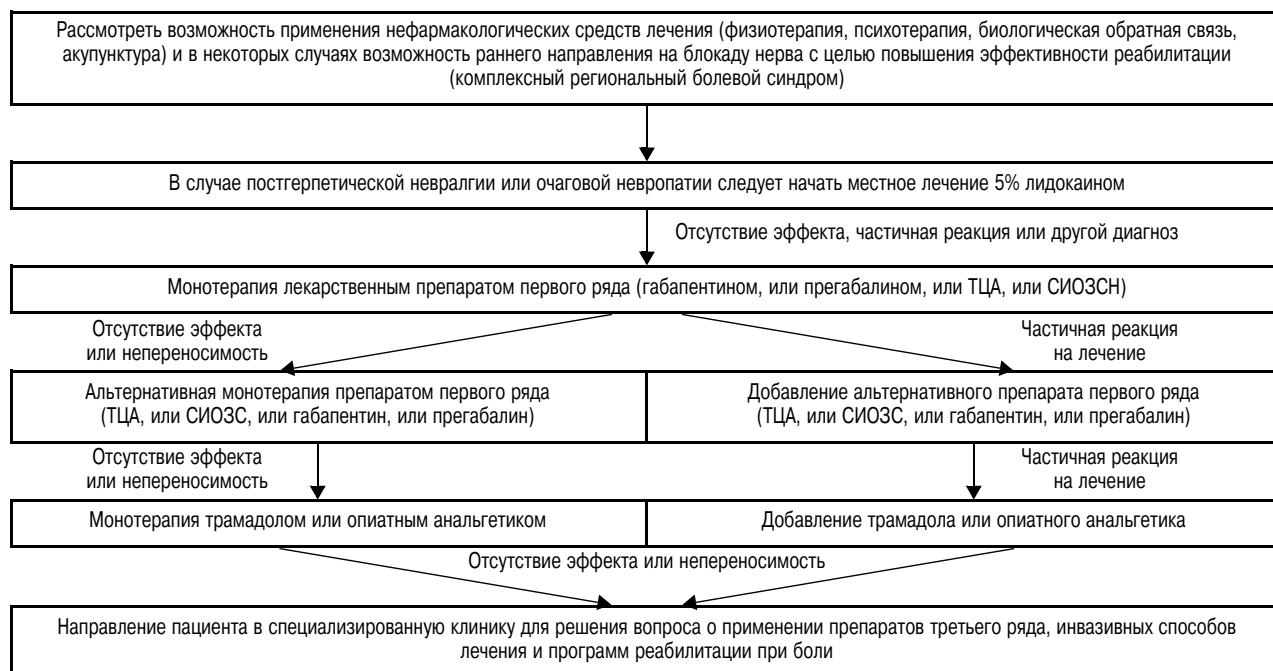


Схема: Алгоритм лечения нейропатической боли в рамках первичной помощи.

ТЦА — трициклические антидепрессанты (амитриптилин); СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам); СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин, венлафаксин).

Местное лечение лидокаином, показанное при постгерпетической невралгии и очаговой невропатии, можно испытать в первую очередь (трансдермальная транспортная система с 5% лидокаином). При нейропатической боли другого происхождения, а также при безуспешном лечении лидокаином, мы рекомендуем пероральную монотерапию габапентином или прегабалином, трициклическим антидепрессантом или смешанным ингибитором обратного захвата серотонина-норадреналина. Из этих средств лечения наилучшей переносимостью, по-видимому, обладают габапентин или прегабалин; они характеризуются очень малым лекарственным взаимодействием. Трициклические антидепрессанты, по-видимому, также эффективны и менее дороги; однако при их применении более высока вероятность неблагоприятных явлений, и они относительно противопоказаны при серьезных сердечно-сосудистых заболеваниях (перед назначением трициклических антидепрессантов рекомендуется электрокардиографическое исследование), ортостатической гипотензии, задержке мочи и закрытоугольной глаукоме. Более новые смешанные ингибиторы обратного

захвата серотонина-норадреналина (например, венлафаксин, дулоксетин), вероятно, менее эффективны по сравнению с трициклическими антидепрессантами, но они лучше переносятся.

О том, является ли реакция на один препарат фактором прогноза реакции на другой препарат, известно мало. Однако, если первый испытанный пероральный препарат неэффективен или плохо переносится пациентом, то следует, по-видимому, применить альтернативную монотерапию. Если все испытанные виды пероральной монотерапии первого ряда окажутся неэффективными или плохо переносимыми, то мы рекомендуем начать монотерапию трамadolом или опиатным анальгетиком. При назначении опиатных анальгетиков на длительное время необходимо соблюдать специальные требования по контролю применения этих препаратов. Трамадол доступен также в сочетании фиксированных доз с парацетамолом. Выбор максимальной дозы трамадолa зависит от риска токсического воздействия парацетамола на печень (т. е. суточная доза парацетамола должна быть меньше 4000 мг).

Поступила 28.12.2006