

# Лекарственная терапия нейропатического болевого синдрома\*

П.Р.Камчатнов<sup>1</sup>, М.А.Евзельман<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО Орловский государственный университет

**Н**ейропатическая боль – это болевой синдром, обусловленный поражением соматосенсорной нервной системы вследствие разных причин, при этом болевые ощущения возникают вне связи с раздражением рецепторного аппарата. Этиологическими факторами развития нейропатической боли являются метаболические, токсические нарушения, травматические и инфекционно-воспалительные поражения.

Нейропатические болевые синдромы (НБС) подразделяются на периферические (радикулопатии, диабетическая полинейропатия, постгерпетическая невралгия, тригеминальная невралгия, туннельные невралгии, комплексный регионарный болевой синдром, алкогольная полинейропатия и др.) и центральные (травма спинного мозга, боль при рассеянном склерозе, постинсультная боль, боль при болезни Паркинсона и др.). В популяции нейропатическая боль встречается в 6–7% случаев у пациентов с болевыми синдромами. Клинически этот тип боли характеризуется комплексом специфических чувствительных расстройств, которые можно разделить на 2 группы:

- к 1-й относятся позитивные симптомы (спонтанная боль, аллодиния, гипералгезия, дизестезии, парестезии);
- ко 2-й – негативные (гипестезия, гипалгезия).

Патофизиологической основой нейропатической боли является нарушение генерации потенциалов в поврежденном нерве и тормозного контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в центральных структурах мозга. Важную роль в формировании нейропатической боли играют изменения нейрофизиологических характеристик нервных волокон, нейронов спинномозговых ганглиев и задних рогов спинного мозга. Одним из основных механизмов нейропатической боли служит повышение возбудимости мембран нервных волокон, что связано с увеличением числа активных натриевых каналов. Характерным является увеличение количества  $\alpha_2\delta$ -субъединиц потенциалзависимых кальциевых каналов нейронов заднего рога спинного мозга, коррелирующее с выраженностью аллодинии [18].

Аллодиния – это ощущение боли при воздействии неболевым стимулом, причем при малейшем прикосновении или дуновении ветра пациенты испытывают сильные боли. Различают температурную (действие температурного стимула) и механическую (действие механического стимула) аллодинию. Механическая аллодиния подразделяется, в свою очередь, на статическую, которая появляется при надавливании на фиксированную точку кожного покрова, и динамическую, возникающую при движущихся стимулах (например, легком раздражении кожи кисточкой или пальцем).

Характерной является гипералгезия – появление выраженного болевого ощущения при нанесении легкого ноцицептивного раздражения (незначительное воздействие на болевые рецепторы). Нанесение повторных ноцицептивных стимулов, особенно высокой интенсивности, может вызвать резкое болевое ощущение, обычно плохо локализованное, боль при этом мо-

жет иметь жгучий оттенок, длительно сохраняться после прекращения раздражения (гиперпатия).

Аллодиния и гипералгезия могут сочетаться со снижением чувствительности в пораженной области (болевая анестезия). Наряду с изменением чувствительности часто выявляются вегетативные нарушения в соответствующей области: изменение окраски кожных покровов (гиперемия или цианоз), нарушение трофики ткани, потоотделение, отечность. Как правило, у таких больных нарушен сон, имеются депрессивные и тревожные нарушения.

В целом возникновение НБС сопровождается инициацией сложного каскада структурных и функциональных изменений в нервной системе, рассматриваемых в рамках концепции нейропластичности [2]. Вследствие реорганизации разных отделов нервной системы формируются устойчивые связи между популяциями нейронов, генерирующими патологическую импульсацию, с одной стороны, и подавлением активности собственных противоболевых структур – с другой [3].

Самой распространенной причиной нейропатической боли, по данным National Center for Health Statistics (США), являются хронические боли в спине. Нейропатический компонент боли выявляется у 10–19% пациентов с болью в спине [41–43]. Для НБС у пациентов с радикулопатиями характерно возникновение стреляющей жгучей боли, иррадиирующей в зону иннервации того или иного спинномозгового корешка или нерва и сопровождающейся объективно выявляемым изменением чувствительности. Наиболее часто причиной появления нейропатического компонента при боли в спине являются дискордикулярный конфликт, стеноз позвоночного канала, спондилез. Радикулярный болевой синдром имеет отличительные особенности: боль возникает не вследствие раздражения соответствующих рецепторов, а обусловлена компрессией нервного корешка, в котором со временем происходят структурные изменения. Именно этим фактом объясняются иррадиация болевых ощущений и их простреливающий характер, а также низкая эффективность применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1, 3, 5]. Известно, что интенсивность боли не коррелирует со степенью протрузии диска или выраженностью компрессии корешка. Как правило, такие боли, кроме иррадиации в конечности, сопровождаются другими симптомами поражения корешков (снижение поверхностной и глубокой чувствительности, двигательные нарушения). Присутствие нейропатического компонента боли значительно усугубляет течение болевого синдрома в спине, способствует его хронизации и быстрой дезадаптации больных, нарушает качество жизни, повышает расходы на лечение [10–12], способствует развитию инсомнии, тревоги, депрессии [13–15].

Вторая по частоте встречаемости причина нейропатической боли – болевая форма диабетической полинейропатии. Считается, что до 30% пациентов с сахарным диабетом, находящихся на стационарном лече-

нии, и около 25% пациентов, получающих лечение в амбулаторных условиях, имеют разной степени выраженности дистальную симметричную сенсомоторную диабетическую полинейропатию [35]. Она проявляется онемением, потерей чувствительности, болевыми ощущениями, чувством покалывания в ногах в течение как минимум 3 мес (Gregg, 2014).

В ряде случаев имеет место сочетание ноцицептивной и нейропатической боли (например, при поражении суставных и периартикулярных тканей, компрессионной радикулопатии и спондилогенной дорсопатии). При этом традиционная противоболевая терапия оказывает ощутимый эффект, хотя и не устраняет нейропатического компонента боли. Важно, что существование длительно персистирующего болевого синдрома ведет к значительной перестройке нервной системы на уровне заднего рога спинного мозга, стволовых и таламических структур, что также требует специфических подходов к терапии. Поэтому своевременное выявление нейропатической боли чрезвычайно важно для назначения адекватной терапии.

Диагностика нейропатической боли проводится в том числе при помощи опросников и шкал для верификации и количественной оценки боли, а также сложных инструментальных методов (электромиография, вызванные потенциалы, магнитно-резонансная томография – МРТ). Использование нейровизуализационных методик (компьютерная томография и МРТ) целесообразно при хронических болях в спине, а также при центральной нейропатической боли, поскольку позволяет выявить структурные изменения как в центральной, так и периферической (компрессия корешка) нервной системе. Проводя клиническое обследование пациентов с нейропатической болью, следует определить локализацию, качество и интенсивность боли с ее количественной оценкой (при помощи шкал и опросников). Неврологическое обследование пациентов с подозрением на нейропатическую боль также должно включать в себя картирование двигательных, сенсорных и вегетативных феноменов с целью идентификации всех признаков неврологической дисфункции. В неврологическое обследование важно включить оценку тактильной чувствительности, чувствительности к уколу, температурной и вибрационной чувствительности.

Поскольку одним из основных механизмов нейропатической бо-

ли является периферическая сенситизация, при которой особая роль принадлежит избыточной экспрессии и активности вольтажзависимых натриевых каналов на мембранах сенсорных периферических нейронов, то в данном случае предпочтительнее назначить препараты, блокирующие эти каналы: плаستيны с лидокаином или антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин).

Другой важный механизм нейропатической боли – центральная сенситизация (гипервозбудимость центральных сенсорных нейронов), проявляющаяся аллодинией и вторичной гипералгезией. В этом случае патогенетически обоснованным является назначение средств, уменьшающих центральную сенситизацию (антиконвульсантов габапентина или прегабалина), которые связываются с

$\alpha_2\Delta$ -субъединицей кальциевых каналов и снижают частоту деполяризации ноцицептивных нейронов в заднем роге спинного мозга. Результаты систематических обзоров показывают, что среди используемых для лечения нейропатической боли антидепрессантов, опиоидов и антиконвульсантов наиболее благоприятным соотношением эффективности/переносимости обладает прегабалин, что делает его в настоящее время препаратом 1-го выбора для лечения боли с нейропатическим компонентом [16].

Эффективность представителей перечисленных фармакологических групп была продемонстрирована в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований, вследствие чего они включены в большинство рекомендаций по ведению больных с НБС [4, 20]. Несмотря на близость тера-

певтического профиля этих препаратов, имеются существенные различия в механизмах их действия, переносимости, особенностях вызываемых клинических эффектов и побочного действия. Присущая некоторым из них высокая частота нежелательных побочных эффектов, не всегда удовлетворительная переносимость этих лекарственных препаратов снижают приверженность больных лечению, а также его эффективность, что диктует необходимость поиска новых терапевтических подходов купирования НБС.

Одним из перспективных в этой ситуации лекарственных препаратов является прегабалин. Прегабалин представляет собой структурный аналог  $\gamma$ -аминомасляной кислоты – ГАМК (ее алкилированная форма), однако лишен рецепторы. Фармакологические свойства препарата в значительной степени обусловлены присутствием ему свойствами лиганда для  $\alpha_2\Delta$ -субъединицы – белка, структурно и функционально связанного с потенциалзависимыми кальциевыми каналами [11, 36]. Наблюдающаяся вследствие действия прегабалина модуляция кальциевого тока, направленного внутрь нейрона, вызывает уменьшение выброса возбуждающих нейротрансмиттеров из пресинаптической щели. Считается, что максимальная концентрация  $\alpha_2\Delta$ -субъединицы находится в заднем роге спинного мозга, хотя имеются данные о ее высокой представленности и в других отделах сенсорных систем [16]. Принимая во внимание высокую коморбидность хронической невропатической боли с тревогой и инсомнией, становится понятной важная роль прегабалина в лечении таких пациентов [16, 21].

В большинстве исследований, посвященных изучению противоболевых эффектов прегабалина, отмечается, что применение препарата у рассматриваемого контингента больных сопровождается не только купированием болевого синдрома, но и нормализацией ночного сна, а также улучшением показателей, характеризующих качество жизни [28]. Указанный эффект наблюдается при назначении препарата в разных дозировках и может быть, по мнению авторов, связан как с устранением болевых ощущений, так и с положительным воздействием на эмоциональное состояние пациентов.

Недавно на российском фармацевтическом рынке появился новый европейский генерик прегабалина – Альгерика. Препарат рекомендован для лечения невропатической боли в дозах от 150 до 600 мг/сут. Эффективным и безопасным представляется индивидуальный подбор дозы Альгерика методом постепенного увеличения суточной дозы на 75 мг каждые 7 дней. Использование Альгерика в комплексном лечении больных с радикулопатией способствует более эффективному лечению этой патологии.

Прегабалин не связывается с белками плазмы, не метаболизируется в печени и не взаимодействует с цитохромом P-450, при этом большая часть (до 98%) препарата в неизменном виде выводится почками. Указанные свойства следует учитывать при его назначении больным с почечной недостаточностью, у которых доза должна быть уменьшена. Ориентиром при выборе дозы препарата может служить клиренс креатинина.

С точки зрения практических требований представляет интерес возможность лекарственных взаимодействий прегабалина с другими препаратами. Следует отметить, что таковых не установлено в отношении прегабалина, что позволяет назначать его в сочетании с другими препаратами. Это особенно актуально для пациентов с радикулопатиями, которые получают комбинированную терапию (НПВП, миорелаксанты, антиконвульсанты, антидепрессанты) с учетом механизмов патогенеза данной нозологии.

По мнению большинства исследователей, препарат отличается хорошей переносимостью, его применение

сопровождается побочными эффектами, большинство из которых имеет легкую и умеренную выраженность и не требует прекращения применения препарата. Наиболее частыми нежелательными побочными эффектами применения прегабалина (Альгерика) являются сонливость и головокружение.

Альгерика позволяет достаточно быстро (уже на 3-й день применения) и эффективно купировать НБС у разного контингента больных.

#### Список использованной литературы

1. Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Боль. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н.Яхно, Д.Р.Штульмана. М.: Медицина, 2001; 1: 106–24.
2. Гусев Е.И., Камчатнов П.П. Пластичность головного мозга в норме и патологии. Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2003; 11: 44–8.
3. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.
4. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13 (11): 1153–69.
5. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. European Federation of Neurological Societies. *Eur J Neurol* 2010; 17 (9): 1113–88.
6. Cardenas D, Niesboff E, Suda K. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013; 80 (6): 533–9.
7. Devor M, Lomazov P, Matzner O. Sodium channel accumulation in injured axons as a substrate for neuropathic pain. *Touch, temperature and pain in health and disease: mechanisms and assessments*. Eds.: J.Boivie, P.Hansson, U.Lindblom. In: *Progress in pain research and management series*. Seattle: IASP Press 1994; 3: 207–30.
8. Dworkin R, Corbin A, Young J et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60 (8): 1274–83.
9. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115 (3): 254–63.
10. Freynhagen R, Rolke R, Baron R et al. Pseudoradicular and radicular low-back pain – a disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain* 2008; 135 (1–2): 65–74.
11. Hansson P, Fields H, Hill R, Marchettini P. *Neuropathic pain: pathophysiology and treatment, progress in pain research and management*. Seattle, WA: IASP Press 2001; 21: 151–67.
12. Jacqy J, Lossignol D, Sternon J. Pregabalin (Lyrica) and neuropathic pain syndromes. *Rev Med Brux* 2006; 27 (5): 445–50.
13. Kim J, Bashford G, Murphy T. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011; 152 (5): 1018–23.
14. Korff M, Saunders K. The course of back pain in primary care. *Spine* 1996; 21: 2833–7.
15. Kroenke K, Krebs E, Bair M. *Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews*. *Gen Hosp Psychiat* 2009; 31 (3): 206–19.
16. Li C, Zhang X, Matthews E et al. Calcium channel  $\alpha_2\delta_1$  subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. *Pain* 2006; 125: 20–34.
17. Lopez-Trigo J, Sancho Rieger J. Pregabalin. A new treatment for neuropathic pain. *Neurologia* 2006; 21 (2): 96–103.
18. Luo Z, Chaplan S, Higuera E et al. Upregulation of dorsal root ganglion  $\alpha_2\delta_1$  calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001; 21: 1868–75.
19. LYRICA Study Group. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of a multicenter, non-comparative, open-label study in Indian patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60 (9): 1060–7.
20. Maizels M, Mccarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *J Am Ac Fam Physicians* 2005; 71 (3): 188–92.
21. Martinez J, Kasamatsu M, Rosales-Hernandez A et al. Comparison of central vs. peripheral delivery of pregabalin in neuropathic pain states. *Molecular Pain* 2012; 8 (1): 3. <http://doi: 10.1186/1744-8069-8-3>
22. Matthews E, Dickenson A. Effects of spinally delivered N- and P-type voltage-dependent calcium channel antagonists on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Pain* 2001; 92: 235–46.