

Лечение невропатической боли с позиций доказательной медицины

М.В.Чурюканов¹, Э.А.Катушкина²

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России;

²ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

По определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), невропатической является боль, возникающая непосредственно вследствие повреждения или заболевания соматосенсорной системы [1]. Болевые синдромы, развивающиеся при поражении периферической нервной системы, относятся к периферическим невропатическим болям (НБ), а возникающие при повреждении структур центральной нервной системы (ЦНС) обозначаются как центральные НБ.

Наиболее частыми причинами повреждения периферической нервной системы являются метаболические нарушения, травма, интоксикации, инфекционный процесс, механическое воздействие. Центральные НБ могут являться следствием травмы спинного и головного мозга, компрессионной, сосудистой, пострадиационной миелопатии, ишемического и геморрагического инсульта, рассеянного склероза, опухолевого поражения, воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, синингомиелии и синингобульбии, болезни Паркинсона, эпилепсии. НБ снижает качество жизни пациентов, влияет на физическое и эмоциональное функционирование, мобильность и работоспособность, сопряжена со значительными экономическими затратами [2–6].

Клинические и патофизиологические особенности НБ

НБ имеет ряд клинических особенностей, характеризуется полиморфизмом болевых ощущений, который определяется рядом факторов, среди которых можно отметить характер, степень и место повреждения [7]. Боль может быть спонтанной или носить стимулзависимый характер. Спонтанная боль может быть постоянной или пароксизмальной – описываться как жгучая, стреляющая, сдавливающая, пекущая, мозжащая, скручивающая, холодящая и др. В области болезненных ощущений, как правило, выявляются расстройства тактильной, болевой и/или температурной чувствительности. Среди спонтанных ощущений отмечаются парестезия, описываемая как ощущение покалывания или ползания мурашек, дизестезия – извращенное восприятие раздражения, гиперпатия – усиленное восприятие стимула, снижение или повышение болевой и температурной чувствительности – гипо-, гиперестезия. Стимулзависимая боль, возникающая в ответ на легкое механическое раздражение при обследовании кисточкой либо, в повседневной жизни, бельем, одеждой или дуновением воздуха, носит название аллодинии. В области боли могут наблюдаться трофические изменения кожи, подкожной клетчатки, волос, ногтей, нарушение мышечного тонуса или локальные вегетативные расстройства. Развитие НБ может носить отсроченный характер по отношению к моменту воздействия повреждающего стимула, что более характерно для центральной боли. Характерной чертой НБ является то, что она не мешает засыпанию пациента, при этом он может внезапно проснуться от интенсивного болевого ощущения.

Патофизиологической основой развития невропатических болевых синдромов являются нарушения,

связанные с генерацией и проведением ноцицептивного сигнала в нервных волокнах, а также процессы контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [8]. Повреждение периферических нервов или структур ноцицептивной системы спинного или головного мозга приводит к нарушению механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в ЦНС и изменяет характер взаимодействия между этими структурами. Развитие НБ сопровождается усилением возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов в дорсальном роге спинного мозга, таламических ядрах и соматосенсорной коре большого мозга. Одновременно с этим происходит гибель части ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС, что обусловлено чрезмерным выбросом в синаптическую щель глутамата и нейрокининов, оказывающих цитотоксическое действие [9].

Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов формирования НБ, накопленные сведения не позволяют ответить на вопросы, которые ставит ряд экспериментальных исследований и клинических данных. Так, остается неясной причина, по которой НБ не возникает во всех случаях повреждения структур ноцицептивной системы. Показано, что пересечение седалищного нерва у крыс ведет к появлению болевого синдрома в 40–70% случаев, поражение спинного мозга с чувствительными нарушениями сопровождается центральной НБ в 30% случаев [10]. Эти и ряд других наблюдений свидетельствуют о том, что поражение структур ноцицептивной системы является недостаточным условием возникновения боли. Помимо этого требуются факторы, сочетание с которыми ведет к дезорганизации в системе регуляции болевой чувствительности.

Доказательные подходы к лечению НБ

Лечение НБ сопряжено с рядом трудностей. По сравнению с больными, страдающими неневропатической хронической болью, пациенты с НБ имеют более высокие показатели по болевым шкалам, у них ниже качество жизни. Данная категория пациентов требует использования большего количества лекарственных препаратов при меньшей их эффективности в отношении болевого синдрома [11, 12]. Рандомизированные клинические исследования (РКИ), в которых проводилась оценка эффективности препаратов в отношении НБ, показали, что, как правило, менее 50% пациентов отмечают удовлетворительное уменьшение интенсивности боли при частом возникновении побочных эффектов (включая плохую переносимость препаратов). В нескольких перекрестных исследованиях показано, что пациенты с НБ отмечают сохранение умеренной боли, несмотря на прием назначенных им препаратов [5]. Вероятно, что значительная часть полученных результатов связана с недостаточно качественным лечением пациентов: часто данной категории больных не проводится лечение препаратами с доказанной эффективностью в отношении НБ, а в ситуациях, когда пациенты получают соответствующее лечение – прегабалин (Прегабалин-Рихтер), трициклические антидепрессанты (ТЦА), – дозы их ниже продемонстрировавших свою эффективность в РКИ [5].

Ступенчатая фармакотерапия НБ [13]**Шаг 1**

- Оценить боль и установить диагноз НБ; если диагноз неочевиден, направить к специалисту по боли или неврологу
- Выявить и провести лечение причины НБ; при сомнениях в доступности лечебных мероприятий, направленных на этиологию НБ, направить к соответствующему специалисту
- Выявить коморбидные заболевания (например, сердечную, почечную или печеночную патологию, депрессию и др.), которые могут уменьшиться или обостриться на фоне лечения НБ или могут потребовать корректировки дозы и дополнительного наблюдения при лечении
- Объяснить диагноз и план лечения пациенту, определить реалистичные ожидания

Шаг 2

- Начать терапию заболевания, вызвавшего появление НБ, если это возможно
- Начать симптоматическое лечение одним из следующих препаратов:
 - α_2 - δ -лиганды кальциевых каналов – прегабалин (Прегабалин-Рихтер®) или габапентин;
 - антидепрессанты – ТЦА (нортриптилин, дезипрамин) или СИОЗНС (дулоксетин, венлафаксин);
 - для пациентов с локальной периферической НБ: лидокаин местно или его сочетание с одним из препаратов терапии 1-й линии
 - для пациентов с острой НБ, невропатической онкологической болью или эпизодическими обострениями высокоинтенсивной боли, а также в случаях необходимости быстрого уменьшения боли во время титрования дозы препаратов 1-й линии могут использоваться опиоидные анальгетики, трамадол или их сочетание с одним из препаратов 1-й линии
- Оценить возможность нелекарственного лечения данного пациента и при необходимости начать его

Шаг 3

- Регулярно проводить повторную оценку боли и связанного со здоровьем качества жизни
- При значительном снижении боли (в среднем боль снизилась до уровня ≤ 3 по 10-балльной шкале оценки боли) и переносимых побочных эффектах – продолжить терапию
- При частичном уменьшении боли после адекватно проводимого лечения (среднее значение боли сохраняется на уровне $\geq 4/10$) добавить один из других препаратов 1-й линии
- В отсутствие адекватного уменьшения боли (боль уменьшилась менее чем на 30%) в целевых дозах после адекватного лечения включить в лечение альтернативные препараты 1-й линии

Шаг 4

- Если монотерапия препаратами 1-й линии или их комбинации не дают желаемого результата, следует рассмотреть препараты 2-й линии или направить пациента к специалисту по боли или в мультидисциплинарный центр боли

В настоящее время область знаний в отношении НБ продолжает развиваться. Опубликовано значительное число данных РКИ при различных состояниях, сопряженных с НБ, однако ряд вопросов остаются открытыми. В частности, насколько возможно экстраполировать результаты РКИ в случае одного заболевания при лечении другой патологии, сопровождающейся НБ, поскольку большинство проведенных исследований посвящено фармакотерапии постгерпетической невралгии или болевой форме диабетической полиневропатии, а также насколько возможно экстраполировать эффективность лечения в коротких исследованиях на длительный прием препаратов при НБ.

Для разработки доказательных рекомендаций по фармакологическому лечению НБ под эгидой IASP была создана Группа по изучению НБ (NeuPSIG). Рекомендации данной группы были одобрены американским, канадским, финским и мексиканским обществами боли [13], Федерацией отделений IASP Латинской Америки. Дополнительные рекомендации по фармакологическому лечению НБ были одновременно предложены Канадским обществом боли [14] и Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) [15].

Предложенные руководства имеют много общего, отличаясь в ряде деталей, что обусловлено некоторыми различиями в понимании НБ. Все комитеты по созданию руководств пытались сбалансировать специфичность и простоту, при этом противоречия возникали по малоосвещенным в литературе вопросам. Так, рекомендации NeuPSIG и Канадского общества боли объединили периферическую НБ в единую в отношении лечения категорию, в то время как EFNS разделяет периферическую НБ на разные состояния, включая постгерпетическую невралгию и болевую полиневропатию. При этом клинические и научные данные позволяют как подтвердить, так и опровергнуть оба подхода. Кроме того, руководства Канадского общества боли и EFNS включают оценку эффективности, основанную на NNT (needed-to-treat – показывает среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой), в то время как это тоже достаточно противоречиво.

Основные положения международных рекомендаций по лечению НБ

Руководство NeuPSIG в качестве терапии 1-й линии рекомендует препараты, продемонстрировавшие свою эффективность в нескольких РКИ (Оксфордский центр доказательной медицины, уровень рекомендаций А), – авторы руководства считают данные средства препаратами выбора у пациентов с НБ [16]. В качестве 2-й линии выступают препараты резерва, которые также продемонстрировали эффективность во множестве РКИ (уровень А). Препаратами 3-й линии предлагают медикаменты, которые показали свою эффективность лишь в одном РКИ или если результаты разных исследований не согласовывались между собой (уровень доказательности В). Данные рекомендации неприменимы к детской группе пациентов и в случаях тригеминальной невралгии, для которых созданы отдельные руководства. Ситуации, в которых нет четко продемонстрированного очага или заболевания, поражающего соматосенсорную нервную систему (например, фибромиалгия или синдром гиперактивного мочевого пузыря), в качестве НБ не рассматривались.

В качестве терапии 1-й линии рекомендованы 3 класса препаратов: антидепрессанты с обратным захватом как норадреналина, так и серотонина (ТЦА или селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина – СИОЗНС), α_2 - δ -лиганды кальциевых каналов (прегабалин, Прегабалин-Рихтер и габапентин) и лидокаин местно (5% пластырь с лидокаином). Опиоиды и трамадол рекомендованы в качестве терапии 2-й линии, за исключением некоторых специфических клинических ситуаций. Ряд препаратов был отнесен к терапии 3-й линии [13].

Рекомендации NeuPSIG подтверждают, что комбинация препаратов, направленных на купирование НБ, может привести к лучшему обезболивающему эффекту по сравнению с монотерапией, однако сопряжена с большим количеством побочных эффектов, неудобством, риском лекарственного взаимодействия и большими материальными затратами. Тем не менее в связи с тем, что в проводимых исследованиях по эффективной медикаментозной терапии НБ менее 50% пациентов достигают удовлетворительного уменьшения боли, в ряде случаев сочетание препаратов является необхо-

димым. Подобные комбинации были включены в рекомендации по ступенчатой терапии для пациентов с частичным ответом на лечение препаратами 1-й линии (см. таблицу).

Специализированная проблемная группа EFNS на основе анализа современной литературы по нейростимуляции разработала рекомендации по использованию данного метода в отношении НБ. В целом доказательная база не была достаточно адекватной для разработки специфических рекомендаций для различных типов НБ. Во многих исследованиях, оценивающих нейростимуляционные методики, которые, как правило, применяются в случаях рефрактерности к фармакотерапии, отмечается одна заслуживающая внимания проблема – отсутствие адекватного контроля (группы сравнения или плацебо). Достаточная доказательная база была обнаружена в отношении применения стимуляции спинного мозга при синдроме оперированного позвоночника и комплексном регионарном болевом синдроме 1-го типа. Отмечено также, что стимуляция спинного мозга представляется эффективной и при других состояниях, сопровождающихся НБ, однако, прежде чем рекомендовать применение данного метода в подобных ситуациях, необходимо проведение сравнительных исследований. Определенная доказательная база была также отмечена в отношении эффективности стимуляции моторной коры у пациентов с центральной постинсультной болью и НБ в лице. Другие нейростимуляционные методики не имели достаточной доказательной базы, или эффект их применения был незначительным или непродолжительным по сравнению с плацебо, что не позволяет рекомендовать их применение [17].

Заключение

На сегодняшний день опубликовано 3 руководства по фармакотерапии НБ, основанных на принципах доказательной медицины. Все они рекомендуют применение прегабалина (Прегабалин-Рихтер), габапентина и ТЦА в качестве терапии 1-й линии у пациентов с НБ (за исключением тригеминальной невралгии). В ряде случаев они также рекомендуют применение опиоидных анальгетиков и трамадола в качестве резервной терапии 2 и 3-й линии, отмечая их эффективность. В двух из трех руководств рекомендуется местное применение лидокаина в качестве терапии 1-й линии у пациентов с локальной периферической НБ (особенно у пациентов с постгерпетической невралгией и аллодинией), в то время как одно руководство рассматривает данный метод как терапию 2-й линии. Руководство NeuPSIG рекомендует дулоксетин и венлафаксин в качестве лечения 1-й линии, в то время как руководства Канадского общества боли и EFNS рекомендуют данные СИОЗНС в качестве терапии 2-й линии у пациентов с болевыми полиневропатиями.

Несмотря на имеющиеся различия, в целом рекомендации согласуются между собой. Авторы рекомендаций отмечают, что выбор того или иного препарата в каждом индивидуальном случае исходит из совокупности различных факторов, включая потенциальные риски побочных эффектов, лечение сопутствующих заболеваний (например, депрессия и нарушения сна), риск лекарственных взаимодействий, передозировку или лекарственные злоупотребления и цену.

В последние годы большое внимание исследователей уделяется психологическим факторам в развитии хронических болевых синдромов. Ведется дискуссия о первичном значении психологических особенностей болевых в развитии боли, отражающих предрасположенность к ее возникновению и роли болевых синдромов в развитии эмоциональных расстройств [18–21]. Показана связь боли с депрессией, тревожными расстройствами, использованием неадаптивных страте-

гий преодоления боли [22, 23]. Показано, что обучение использованию более совершенных стратегий позволяет улучшить психологический контроль болевых ощущений, повысить физическую активность и качество жизни пациентов [24]. Эти данные указывают на необходимость внимательного отношения к личностным особенностям пациента при планировании лечения, включения методов психологической коррекции в комплексную терапию болевого синдрома.

Набор лекарственных и нелекарственных методов лечения с доказанной эффективностью в случаях НБ расширяется. Будущие исследования должны не только определить оптимальное использование существующих препаратов и их сочетания, но также выявить препараты, увеличивающие степень снижения боли или вероятность положительного эффекта. До получения указанных данных приведенные выше руководства предоставляют современные, основанные на принципах доказательности детальные рекомендации по улучшению качества лечения пациентов с НБ.

Литература

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–5.
2. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL et al. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspectives. *Pain* 2006; 7: 892–900.
3. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007; 68: 1178–82.
4. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ et al. The burden of neuropathic pain: results of a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006; 10: 127–35.
5. O'Connor AB. Neuropathic pain: a review of the quality of life impact, costs, and cost-effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 95–112.
6. Oster G, Harding G, Dukes E et al. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *Pain* 2005; 6: 356–63.
7. Алексеев ВВ, Яхно НН. Боль. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. НН Яхно и ДРШ Тульмана. М.: Медицина, 2001. Т. 1; с. 106–24.

8. Решетняк ВК, Кукушкин МЛ. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. Актуальные вопросы патофизиологии (избранные лекции). Под ред. ББ Мороза. М.: Медицина, 2001; с. 354–89.
- 9.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259–85.
10. Bonica JJ. Introduction: semantic, epidemiologic, and educational issues. *Pain and central nervous system disease: The central pain syndromes*. Casey KL, editor. New York: Raven Press, 1991; p. 13–29.
11. Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007; 23: 143–9.
12. Torrance N, Smith BH, Watson MC, Bennett MI. Medication and treatment use in primary care patients with chronic pain of predominantly neuropathic origin. *Fam Pract* 2007; 24: 481–5.
13. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–51.
14. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I et al., for the Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12: 13–21.
15. Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al, for the EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–69.
16. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence and grades of recommendation. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
17. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14: 952–70.
18. Колосова ОА, Осипова ВВ. Современные аспекты клиники и патогенеза мигрени. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991; 5: 104–6.
19. Keeffe FJ, Lefebvre J. Pain behavior concepts: Controversies, current status and future directions. In: G. Gebhart, D.L. Hammond, T.S. Jensen. Proceedings of the VII World Congress of Pain. New York: Elsevier, 1994; p. 127–48.
20. Sanders SH. Behavior assessment of clinical pain: appraisal of current status. New York: Academic Press. 1979; 8.
21. Wade JB, Price DD, Hamer R et al. An emotional component analysis of chronic pain. *Pain* 1990; 40: 303–10.
22. Haythornthwaite JA, Sieber WJ, Kerns RD. Depression and the chronic pain experience. *Pain* 1991; 46: 177–84.
23. Lynn R, Eysenck HJ. Tolerance for pain, extraversion and neuroticism. *Percept Mot Skills* 1961; 12: 161–2.
24. Рябус МВ. Лечение головной боли напряжения методом биологической обратной связи. Дис. канд. мед. наук. М., 1998.

Преимущества локальной терапии в противовоспалительной и обезболивающей терапии

О.В. Котова

Лаборатория патологии вегетативной нервной системы НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Боли в суставах и позвоночнике зачастую имеют хронический характер и требуют постоянного лечения. В основе развития болевого синдрома лежат воспалительные поражения суставов и периферических тканей (артриты, миозиты, тендовагиниты, синовиты), дегенеративные изменения в суставах синовиального типа (остеоартроз), а также травматические нарушения (растяжения, разрывы связок, посттравматический артрит).

В терапии воспалительных и дегенеративных поражений суставов нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают центральное место, но развитие нежелательных побочных эффектов при системном применении со стороны желудочно-кишеч-

ного тракта, почек, бронхов, системы крови накладывает некоторые ограничения на их применение и заставляет искать альтернативные пути введения НПВП. Побочные реакции многих неселективных НПВП связаны с основным механизмом их действия – подавлением синтеза обеих изоформ циклооксигеназы (ЦОГ) в каскаде арахидоновой кислоты, ответственных за синтез как провоспалительных (ЦОГ-2), так и физиологически значимых (ЦОГ-1) простагландинов [1].

Несмотря на появление в последние годы препаратов нового поколения – селективных ингибиторов ЦОГ-2, позволивших проводить более эффективное лечение у больных с факторами риска развития нежелательных явлений, – нарастает интерес к примене-