

# Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению

М.Л.Кукушкин✉

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8;  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
✉mkuk57@gmail.com

В работе представлены данные о роли нейробиологических, психологических и социальных факторов в патогенезе хронической боли. Хроническая боль рассматривается не как симптом повреждения тканей, а как самостоятельная болезнь, возникающая вследствие дисфункции систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности. Сложная патофизиологическая основа хронического болевого синдрома требует комплексного подхода при его лечении с использованием индивидуализированных программ в рамках специализированных противоболевых центров.  
**Ключевые слова:** хроническая боль, периферическая и центральная сенситизация, нейропластичность, профилактика, лечение.

**Для цитирования:** Кукушкин М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 110–117.

## Review

### Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment

M.L.Kukushkin✉

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology. 125315, Russian Federation, Moscow, ul. Baltiiskaia, d. 8;  
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow,  
ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2  
✉mkuk57@gmail.com

#### Abstract

Presents data on the role of neurobiological, psychological and social factors in the pathogenesis of chronic pain. Chronic pain is considered not as a symptom of tissue damage, and as an independent disease arising from dysfunction of systems involved in the regulation of pain sensitivity. The complex pathophysiological basis of chronic pain syndrome requires a comprehensive approach in its treatment with the use of individualized programs of specialized pain centers.

**Key words:** chronic pain, peripheral and central sensitization, neuroplasticity, prevention of pain, treatment of pain.

**For citation:** Kukushkin M.L. Mechanisms of chronic pain development. Approaches to prevention and treatment. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 110–117.

**П**роблема боли из-за большой ее распространенности, многообразия форм, социальной значимости является настолько важной, что во многих странах для лечения больных с острыми и хроническими болевыми синдромами созданы специализированные противоболевые центры и клиники.

Группа экспертов Международной ассоциации по изучению боли выработала следующее определение (1994 г.): «**Боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения**». Это определение свидетельствует о том, что боль может возникать не только при повреждении ткани, но и в условиях риска повреждения ткани и даже при отсутствии какого-либо повреждения. В последнем случае определяющими в возникновении ощущения боли являются изменения в функционировании систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности, способные в значительной степени повлиять на восприятие человека.

Ощущение интенсивности, длительности и качества боли зависит не только от места, степени и характера повреждения, но и от условий или обстоятельств, при которых произошло повреждение, от психологического состояния человека. На индивидуальное восприятие боли влияют пол, возраст, социальные и культурологические факторы, этнические особенности. В рамках «биопсихосоциальной модели» боль рассматривается как результат динамического взаимодействия биологических, психологических, социальных и других факторов. Итогом такого взаимодействия будут индивидуальный характер болевого ощущения, форма реагирования пациента на боль и свя-

занные с этим поведенческие особенности. В соответствии с этой моделью сложные формы поведения и даже простые физиологические реакции меняются в зависимости от индивидуальных (биологических и психологических) и средовых факторов. Персональная позиция и убеждения больного, его индивидуальные стратегии преодоления трудностей, а также его отношение к проводимому лечению влияют и на интенсивность боли, и на эффективность проводимой терапии.

В конце XX в. исследователями был совершен значительный прорыв в изучении механизмов боли. Получены экспериментальные данные о роли свободных нервных окончаний в восприятии повреждающих стимулов, выявлена четкая связь между функцией афферентных А-дельта- и С-волокон и ощущениями боли у человека, прослежены основные восходящие пути и нервные структуры спинного и головного мозга, осуществляющие передачу, обработку и восприятие болевой информации. Болевое ощущение является следствием активации ноцицептивной системы (от лат. *posere* – повреждать и *serere* – воспринимать). Определены нейрохимические компоненты ноцицептивной системы. Продемонстрирована важная роль психологических факторов в оценке боли и реакции на нее.

В настоящее время с помощью неинвазивных функциональных методов нейровизуализации доказано вовлечение в анализ ноцицептивной информации первичной и вторичной соматосенсорных областей коры больших полушарий, передней части поясной извилины, островка, префронтальной коры, таламуса. Реже отмечалась активация первичной и вторичной области моторной коры, задней области теменной коры, поясной извилины, базальных ганглиев, гипоталамуса, миндалины, парабрахияль-

ных ядер и околосинаптического серого вещества, мозжечка. Нельзя не обратить внимания на то, что в нейронную сеть, активируемую при болевых стимулах, вовлечены не только проекционные соматосенсорные области коры больших полушарий, но и структуры головного мозга, участвующие в реализации когнитивных функций, мотиваций, эмоций, движений, регуляции сна-бодрствования, вегетативных функций.

Представленные данные свидетельствуют о том, что формирование многокомпонентного болевого ощущения обеспечивается сложноорганизованной ноцицептивной системой, включающей в себя сеть периферических ноцицепторов и ноцицептивных нейронов, расположенных во многих структурах центральной нервной системы (ЦНС). Современные представления о многоуровневой иерархически организованной ноцицептивной системе отвергают бытовавшее ранее мнение о некоем «болевым центре» как отдельно локализованной в головном мозге морфологической структуре [2].

Активация периферических терминалей ноцицепторов в условиях повреждения тканей осуществляется химическими веществами (альгогенами) при помощи рецепторопосредованного механизма.

Тканевые альгогены выделяются во внеклеточную среду при повреждении мембран тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, аденозинтрифосфатаза), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли), эндотелия (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, эндотелины, простагландины, оксид азота).

В другую группу входят альгогены плазмы крови (брадикинин, каллидин), которые, выделяясь из крови в ткани, взаимодействуют с ноцицепторами локально в области повреждения.

Третью группу составляют альгогены, выделяющиеся из периферических окончаний С-ноцицепторов (субстанция Р, нейрокинин А, кокальцигенин).

Ноцицепторы могут быть активированы не только антероградно при повреждении тканей, но и ретроградно в результате воздействия патологического процесса на чувствительные корешки или периферические нервы. В этом случае из периферических терминалей С-волокон в ткани выделяются нейрокинины – субстанция Р, нейрокинин А, кокальцигенин, которые не только расширяют кровеносные сосуды, но и увеличивают проницаемость сосудистой стенки для плазменных альгогенов. Одновременно они способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов, что приводит к развитию асептического нейрогенного воспаления и усилению активности ноцицепторов.

В ЦНС среди многочисленной группы нейромедиаторов, нейрогормонов и нейромодуляторов, опосредующих проведение ноцицептивных сигналов, наиболее важное значение в активации ноцицептивных нейронов отводится возбуждающим аминокислотам (глутамат, аспартат), а также субстанции Р, нейрокинину А и кокальцигенину.

Деятельность сложноорганизованной ноцицептивной системы человека и животных контролируется эндогенной системой торможения проведения ноцицептивных сигналов или антиноцицептивной системой. Стимуляция структур антиноцицептивной системы, особенно ядер шва, центрального серого вещества, ядер покрышки среднего мозга вызывает обезболивание у человека и животных. Между структурами антиноцицептивной системы существуют тесные анатомические двусторонние связи, объединяющие отдельные образования в единую сеть и обеспечивающие избирательное включение нейрхимических механизмов торможения боли.

В механизмах развития анальгезии при активации антиноцицептивных структур наибольшее значение придается

опиоидергической, серотонинергической, норадренергической, каннабиноидной, ГАМКергической системам мозга. В последнее время большое внимание в механизмах регуляции боли уделяется орексин/гипокретинпродуцирующим нейронам, локализованным в латеральной гипоталамической области, аксоны которых проецируются в разные отделы головного и спинного мозга. Показано, что орексинсодержащие нейроны участвуют в регуляции нескольких физиологических функций: сон-бодрствование, аппетит, эмоции, боль [18, 32].

Несмотря на значительный прогресс в понимании психологии, нейрофизиологии и нейрхимии боли, клинические аспекты болевых синдромов, особенно хронической боли, остаются во многом нерешенными.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о том, что хроническая боль является распространенным состоянием [7]. Согласно исследованию «Глобальное бремя болезней 2013» по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья, скелетно-мышечные боли занимают ведущее положение. Боль в нижней части спины находится на 1-м месте во всех странах мира, в том числе и в России, боль в шейном отделе позвоночника – на 4-м месте, другие скелетно-мышечные боли (боль в плече, остеоартриты/остеоартрозы) замыкают десятку «лидеров» [16].

К хронической боли относят боль длительностью более 3 мес или продолжающуюся сверх нормального периода заживления тканей [11]. При этом идентификация и устранение повреждения не всегда сопровождаются исчезновением болевого синдрома и не обязательно прослеживается прямая связь боли со структурными повреждениями либо эта связь имеет неопределенный характер.

В настоящее время распространено положение о том, что хроническая боль – это не симптом какого-либо заболевания, а самостоятельная болезнь, которая требует специального комплексного этиопатогенетического лечения [5].

Что лежит в основе хронизации боли и почему хроническая боль нередко устойчива к действию классических анальгетиков? Причиной этому является сложный патофизиологический сценарий болезни.

Существует тесная связь между субъективной интенсивностью боли и психологическим статусом человека. Такие факторы, как стресс, тревога, депрессия, пассивные стратегии преодоления боли, катастрофизация, производственные, семейные или социальные проблемы, нарушение сна, оказывают существенное влияние на переживание боли человеком. Персональная позиция и убеждения больного, его привычки, а также его отношение к проводимому лечению оказывают существенное влияние и на интенсивность боли, и на эффективность проводимой терапии [5].

Структура хронической боли, как правило, гетерогенна и представлена сочетанием комплекса симптомов, отражающих наличие ноцицептивной и неврогенной составляющих боли [7]. Часто боль возникает при поражении тканей и является следствием активации соответствующих ноцицепторов. Такую боль принято называть ноцицептивной. Примерами ноцицептивной боли являются послеоперационная боль, боль при травме, артритах и т.д. В клинической картине у больных с ноцицептивными болями всегда обнаруживаются зоны первичной и вторичной гипералгезии (участки с повышенной болевой чувствительностью). Первичная гипералгезия развивается в области повреждения тканей, зона вторичной гипералгезии может распространяться на находящиеся рядом неповрежденные зоны. В основе развития первичной гипералгезии лежит феномен сенситизации ноцицепторов – повышение их чувствительности к действию механических и термических стимулов [30]. Эта периферическая сенсити-

зация возникает вследствие действия веществ, обладающих провоспалительным и аллогенным эффектом (простагландинов, цитокинов, биогенных аминов, нейрокининов, глутамата, фактора роста нерва и др.), которые выделяют-ся из поврежденной ткани, тучных клеток, посту-пают из плазмы крови, секретируются из периферических терминалей немиелинизированных нервных волокон. Нейропептиды (субстанция Р, нейрокинин А и др.), выделяясь при активации ноцицептивных С-волокон, приводят к развитию нейрогенного воспаления, вызывая местную вазодилатацию и увеличение проницаемости сосудистой стенки [2]. Выделившиеся химические соединения посред-ством взаимодействия с соответствующими рецепторами на терминалях ноцицептивных афферентов запускают каскад биохимических реакций, которые делают нервное волокно более возбудимым и более чувствительным к внешним раздражителям.

Вторичная гипералгезия возникает в результате цент-ральной сенситизации (повышения возбудимости ноци-цептивных нейронов в задних рогах спинного мозга и дру-гих структурах ЦНС). Патофизиологической основой сен-ситизации ноцицептивных нейронов задних рогов спин-ного мозга является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокининов, выделяющихся из централь-ных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие интенсивной постоянной импульсации, идущей из зоны поврежденных тканей [2]. Показана также важная роль в этом процессе микроглии и выделяемых ею цитокинов, хемокинов и факторов роста [30]. Возникающая вслед-ствие этого повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга может сохраняться в течение длительного времени, способствуя расширению площади гипералгезии, ее распространению на здоровые ткани. Помимо сенситизации ноцицептивных нейронов заднего рога развивается повышение возбудимости ноци-цептивных нейронов и в вышележащих структурах ЦНС, включая ядра таламуса, участвующие в обработке и пере-даче ноцицептивной афферентации, и соматосенсорную кору больших полушарий.

Одновременно с активацией ноцицептивной системы активируются нисходящие из ствола мозга – околосодо-проводного серого вещества, ядер покрышки, варолиева моста и продолговатого мозга – модулирующие боль влия-ния, которые могут дополнительно повышать активность ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга или активно их тормозить. Модулирующая боль антино-цицептивная система находится в тесной связи с указан-ными выше отделами коры головного мозга, реализующи-ми восприятие не только сенсорного компонента боли, но и других ее компонентов – эмоционально-аффективного, когнитивного, нейроэндокринного, двигательного. Этим и объясняется, в частности, важная роль психологиче-ских факторов в формировании оптимального или деза-даптивного ответа ЦНС, способствующего прекращению боли по мере восстановления поврежденной ткани.

Выраженность и продолжительность периферической и центральной сенситизации при острой ноцицептивной боли напрямую зависит от характера и продолжительно-сти повреждения тканей. При заживлении ткани в норме также должен исчезать феномен периферической и цент-ральной сенситизации. Однако в условиях измененной ре-активности организма периферическая и центральная сен-ситизация может сохраняться и после заживления тканей, формируя, таким образом, хронический болевой синдром. Это может быть связано и с неэффективностью нисходя-щего тормозного контроля со стороны антиноцицептив-ной системы мозга.

Существенные межиндивидуальные различия в реакции организма на повреждение связывают с генетическими факторами. В качестве кандидатов, участвующих в меха-

низмах хронизации боли с высокой степенью вероятно-сти, рассматриваются зарегистрированные изменения в генах, кодирующих ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкин-6, фактор некроза опухоли [8]. Большое значение также придается полиморфизму генов, ответ-ственных за синтез индуцибельной формы оксида азота, фактора роста нервов, рецепторов к брадикинину [14]. До-казана связь между хронической болью и полиморфизмом генов для нейромедиаторов, их транспортеров и рецепто-ров (норадренергических, серотониновых, дофаминовых, опиоидных), для ферментов, метаболизирующих нейrome-диаторы – катехол-о-метилтрансфераза, гидроксилаза ти-розина [12]. Схожие данные существуют в отношении по-лиморфизма генов, детерминирующих структуру и функ-циональную активность  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$  и  $K^{+}$ -ионных каналов [21]. Иными словами, существует генетическая предраспо-ложенность, отражающая неадекватную реактивность ор-ганизма на повреждение и влияющая на развитие дис-функции в центральных регулирующих боль системах.

Другой причиной, способной вызвать боль, является по-вреждение периферической нервной системы или цент-ральных отделов соматосенсорного анализатора. Такие боли, по определению Международной ассоциации по изучению боли, считают невропатическими. Их причина-ми является патология периферической нервной системы (периферические невропатии разной этиологии) или по-вреждения структур ЦНС (травмы спинного и головного мозга, инсульты, рассеянный склероз, сирингомиелия, бо-лезнь Паркинсона и др.).

Патофизиологической основой невропатических болей являются нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобра-зованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов на мембране нервного волокна, по-являются новые нетипичные рецепторы и зоны эктопиче-ской генерации импульсов, возникает избыточная механо-чувствительность. Создаются условия для перекрестного возбуждения нейронов ганглия заднего корешка, их кон-тактов с симпатическими автономными волокнами. Все перечисленное изменяет паттерн передаваемого сигнала. Усиленная импульсация с периферии дезорганизует рабо-ту и центральных структур: происходит сенситизация но-цицептивных нейронов таламуса, соматосенсорной коры, гибель тормозных интернейронов, инициируются неадап-тивные нейропластические процессы, приводящие к фор-мированию межнейронных контактов тактильных и ноци-цептивных афферентов, повышается эффективность си-наптической передачи. В этих условиях происходит фор-мирование особого болевого симптомокомплекса, кото-рый клинически проявляется комбинацией негативных и позитивных неврологических симптомов. Наблюдается частичная или полная потеря чувствительности (в том числе и болевой) в зонах поражения с одновременным возникновением патологических болевых ощущений в ви-де аллодинии, гипералгезии, дизестезии, гиперпатии.

Однако повреждение периферических и центральных структур соматосенсорной системы не может рассмат-риваться в качестве непосредственной самостоятельной при-чины возникновения невропатической боли, а является лишь предрасполагающим фактором. Основанием для по-добных рассуждений служат данные, свидетельствующие о том, что невропатическая боль возникает далеко не все-гда, даже при наличии клинически подтвержденного по-вреждения структур соматосенсорного анализатора. Уч-итывая также, что выраженность болевой симптоматики и степень нарушений чувствительности у подавляющего большинства пациентов с невропатиями не взаимосвяза-

ны, можно полагать, что для развития невропатической боли недостаточно наличия повреждения соматосенсорной нервной системы, а требуется ряд условий, приводящих к нарушению нейропластических процессов в сфере системной регуляции болевой чувствительности.

Нейропластические изменения могут затрагивать изменения эффективности синаптической передачи, структуры и функции несинаптических участков мембраны нейронов, сопровождающиеся стойким перепрограммированием экспрессии генов нейронов, приводящие к реорганизации взаимодействия между разными отделами мозга. Например, в условиях сенсорной деафферентации изменение рецептивных полей корковых нейронов происходит в первые 15 мин. В последнее время появились сообщения, свидетельствующие о том, что функциональная реорганизация нейронов наблюдается не только в структурах коры больших полушарий, но и в стволе мозга, и таламусе [25].

Другим примером функциональной и структурной реорганизации мозга является кросс-модальная пластичность, наиболее ярко проявляющаяся в нейронах вторичных сенсорных и ассоциативных областей коры больших полушарий [19]. Кросс-модальная нейропластичность может стать причиной запуска болевых ощущений, не только через специализированную ноцицептивную систему, но и другие сенсорные входы, преобразуя сетевую структуру нейронов и их перцептивную способность. В этих случаях также доказана дисфункция модулирующей боль антиноцицептивной системы. Характер нейропластических изменений, их выраженность, скорость являются генетически детерминированной функцией. Современные данные по изучению связи между полиморфизмом генов и особенностями изменения болевой чувствительности подтверждают высказанное предположение. На генетическую детерминированность развития невропатической боли также указывают данные, отражающие разную устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линий Август и Вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессорному воздействию [4]. Кроме этого, анализ заболеваний, коморбидных невропатической боли, также свидетельствует о первоначальной несостоятельности нейрохимических регуляторных систем организма у этих пациентов. Так, у пациентов с невропатической болью заболеваемость дисфункциональными болевыми синдромами (мигрень, фибромиалгия) и тревожно-депрессивными расстройствами значительно выше по сравнению с пациентами без невропатической боли.

Третья группа болевых синдромов представлена дисфункциональными (психогенными) болевыми синдромами, возникновение которых нельзя объяснить только соматическими заболеваниями или повреждением структур нервной системы. Дисфункциональные боли чаще бывают распространены и ощущаются в нескольких анатомических зонах (фибромиалгия) или могут быть временно локализованными в каком-либо участке тела (интерстициальный цистит, синдром раздраженной кишки, мигрень). Часто появление дисфункциональных болей бывает связано с психологическими факторами, а не с актуальным повреждением тканей или структур соматосенсорной нервной системы. Патогенез дисфункциональных болевых синдромов не ясен. Если при возникновении ноцицептивной или невропатической боли происходит прямая активация структур ноцицептивной системы (вследствие травмы тканей или повреждения структур соматосенсорной нервной системы), то у больных с дисфункциональной болью возбуждение ноцицептивной афферентной системы может происходить опосредованно – или по механизму ретроградной активации симпатическими эфферентами, и/или посредством рефлекторного напряжения мышц, или вследствие кросс-модальной нейропластичности. В этих условиях обычные сенсорные сигналы (свет, звук),

эмоции, сокращения мышц могут ретроградно активировать ноцицепторы и запускать механизмы нейрогенного воспаления.

Помимо основной жалобы на боль у больных с дисфункциональными болевыми синдромами, как правило, диагностируются повышенная утомляемость, раздражительность, нарушение сна, отмечаются неадаптивные стратегии преодоления боли и других жизненных проблем, выявляются схожий генетический полиморфизм и измененная реактивность ЦНС на функциональные пробы [9]. В этих условиях любые стрессорные раздражители могут приводить к несбалансированной реакции систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности, и длительной гипервозбудимости ноцицептивной системы [3].

Таким образом, изложенные факты дают основание предполагать, что важнейшую роль в развитии и поддержании хронической боли играет первичное исходное конституциональное и/или вторичное нарушение взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем, что можно обозначить как «дисфункциональный» механизм хронической боли [6]. Он может быть обусловлен неоптимальными нейропластическими изменениями в системах, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности на разных уровнях – от периферического нейрона до центральных структур, обеспечивающих восприятие боли и формирование болевого поведения. В отличие от острой боли, интенсивность и длительность которой главным образом обусловлена действием периферических альгогенных факторов – ноцицептивных или невропатических, хроническая боль может протекать и вне вызывающих боль повреждений соматических или невралгических тканей. Ее патофизиологическая структура может включать участие в разных комбинациях ноцицептивного, невропатического и психогенного компонентов при обязательном наличии дисфункционального компонента, отражающего нарушение функционирования систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности. Поэтому для успешного лечения хронической боли необходимо оценивать возможный вклад каждого из этих компонентов в ее формирование.

Пациенты с хронической болью, не связанной со злокачественными опухолями, часто не получают адекватного лечения. Это связано не только с тем, что точная диагностика причины боли в большинстве случаев бывает невозможной, но и с отсутствием четкого понимания механизмов ее развития. Хронические болевые синдромы представляют тесное переплетение биологических, психологических и социальных проблем, поэтому в обследовании и лечении пациентов с хронической болью могут потребоваться скоординированные действия многих специалистов. При большинстве патологических состояний, сопровождающихся хронической болью, не существует единого повсеместно принятого терапевтического алгоритма, однако индивидуализированные реабилитационные программы в рамках специализированных клиник по медицине боли в большинстве развитых стран все чаще используются в лечении пациентов с хронической болью. Результаты исследований показывают очевидное преимущество применения таких всесторонних программ реабилитации по сравнению с обычным лечебным подходом в отношении выраженности боли и функционального восстановления больных. Целью многокомпонентных программ у больных с хронической болью являются уменьшение боли, максимальное восстановление функциональной активности, уменьшение количества принимаемых препаратов и возвращение больного к работе. Как правило, в таких программах используются методы фармакотерапии, психотерапии, физиотерапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры.

Лечебный алгоритм при хронической боли должен учитывать особенности клинической картины, быть простым, безопасным и эффективным. Лекарственные средства должны назначаться на длительный срок и приниматься строго по расписанию в индивидуальной дозировке.

Для эффективной терапии болевых синдромов используются средства, направленные:

- 1) на подавление синтеза и выделения медиаторов воспаления в поврежденных тканях;
- 2) ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС;
- 3) активацию структур антиноцицептивной системы;
- 4) восстановление механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов;
- 5) устранение болезненного мышечного напряжения;
- 6) нормализацию психологического состояния пациента.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются средством выбора при лечении больных с ноцицептивными болевыми синдромами разного генеза, в том числе и наиболее часто встречающейся скелетно-мышечной болью, возникающей при остеоартритах, ревматической патологии околосуставных мягких тканей или вследствие физической перегрузки мышечно-связочного аппарата. Анальгетические, противовоспалительные и антипиретические свойства НПВП обусловлены ослаблением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством торможения активности фермента циклооксигеназы как в периферических тканях, так и в структурах ЦНС. Практически все НПВП, используемые в медицинской практике, показали хороший обезболивающий эффект [1]. Максимальный эффект НПВП достигается при их регулярном использовании в средних и высоких терапевтических дозах. Тактика лечения НПВП должна в первую очередь учитывать безопасность пациента, причину и интенсивность боли. Выбранное средство должно максимально устранять боль и не вызывать серьезных побочных эффектов [1].

Ограничение входа ноцицептивной импульсации в ЦНС достигается при помощи разного рода блокад местными анестетиками, которые не только могут предотвратить сенситизацию ноцицептивных нейронов, но и способствовать нормализации в зоне повреждения микроциркуляции, уменьшению воспалительных реакций и улучшению обмена веществ. Наряду с этим местные анестетики, расслабляя поперечно-полосатую мускулатуру, устраняют патологическое рефлекторное напряжение мышц, которое может являться дополнительным источником боли.

Механизм действия местных анестетиков связан с блокированием  $\text{Na}^+$ -каналов на мембране нервных волокон и торможением генерации потенциалов действия.

Для активации антиноцицептивной системы, осуществляющей контроль за проведением ноцицептивной импульсации в ЦНС, может быть использован целый спектр медикаментозных средств, снижающих болевую чувствительность.

Для лечения умеренной и средней по интенсивности хронической боли используется анальгетик центрального действия – трамадол гидрохлорид. Данный препарат нашел свое применение при лечении болевого синдрома в онкологии, хирургии, травматологии, ревматологии, неврологии, кардиологии. Трамадол реализует свое обезболивающее действие посредством опиоидного механизма и активации серотонинергической и норадренергической антиноцицептивных систем.

Антидепрессанты широко применяются в лечении разных хронических болевых синдромов. Развитие анальгетического эффекта при лечении антидепрессантами пациентов с болевыми синдромами связывают с увеличением тонической активности антиноцицептивной системы, которое происходит в результате потенцирования серото-

нин- и норадренергического торможения ноцицептивных нейронов в результате угнетения обратного захвата моноаминов пресинаптическими окончаниями. Антидепрессанты являются препаратами выбора при лечении невропатической боли, а также для коррекции тревожно-депрессивных расстройств у больных с хроническими болевыми синдромами. Наибольший анальгетический эффект отмечен у амитриптилина. Однако сбалансированные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин и венлафаксин считаются более безопасными, чем амитриптилин.

На сегодняшний день существуют фармакологические средства, способные оказывать модулирующее действие на процессы центральной сенситизации. Благодаря этому действию данные средства можно рассматривать в качестве способов профилактики возникновения хронической боли. Флупиртин (Катадолон®) применяется в клинической практике более 25 лет и представляет собой центральный неопиоидный анальгетик, механизм действия которого связан с селективной активацией нейрональных калиевых каналов. В настоящее время доказан двойной механизм анальгезирующего действия флупиртина. С одной стороны, флупиртин обеспечивает снижение активности центральных ноцицептивных нейронов за счет прямой  $\text{K}^+$ -зависимой гиперполяризации мембраны и опосредованного торможения N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецептора [13]. С другой стороны, связываясь с ГАМК<sub>A</sub>-рецепторами в дорзальных рогах спинного мозга, содержащих дельта-субъединицу, флупиртин усиливает тормозные реакции и снижает возбудимость центральных ноцицептивных нейронов [20].

Наряду с анальгетическим препарат оказывает миорелаксирующее и нейропротективное действие [13]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях показано наличие у него антипаркинсонического и противосудорожного действия [17].

Мышечнорасслабляющее действие флупиртина способствует его терапевтическому эффекту при многих заболеваниях, сопровождающихся болезненными спазмами мышц, в том числе при болях в спине и шее, артропатиях, головной боли напряжения, фибромиалгии. Поскольку флупиртин вызывает снижение мышечного тонуса только в области болевого очага, он не приводит к развитию генерализованной мышечной слабости.

Нейропротективное действие флупиртина обусловлено снижением эксайтотоксичности. Показано также, что флупиртин не влияет на  $\text{K}^+$ -каналы в сердечной мышце в силу неспособности активировать подтип 7.1 потенциалзависимых калиевых каналов (отсутствие кардиальных побочных эффектов). Отсутствие аффинитета к опиоидным, бензодиазепиновым и NMDA-рецепторам делает флупиртин безопасным с точки зрения психотропного и аддиктивного действия. Флупиртин не оказывает влияния на изоформы фермента циклооксигеназы, и, следовательно, ему не свойственны нежелательные реакции, характерные для НПВП.

В отличие от опиоидных анальгетиков, применение флупиртина не сопровождается угнетением дыхания и развитием лекарственной толерантности.

В рандомизированных контролируемых исследованиях, систематических обзорах и метаанализах показано, что анальгетический потенциал флупиртина эквивалентен НПВП и трамадолу. Например, у больных с подострыми и хроническими мышечно-скелетными болями, по объединенным результатам 8 рандомизированных контролируемых исследований, флупиртин в дозе 100–400 мг не уступал по эффективности активным препаратам сравнения ( $p < 0,001$ ), вызывая значительно меньшее число нежелательных реакций (28,6% vs 39,1%,  $p < 0,001$ ), в том числе приводящих к необходимости отмены терапии – 7,1% vs

11,7%;  $p=0,013$  [29]. По эффективности и переносимости у пациентов с болью в нижней части спины флупиртин превосходил диклофенак [28], а у пациентов с нераковыми болями оказывал сопоставимый эффект с трамаолом [31]. При применении в реальной медицинской практике в суточных дозах 200–300 мг в течение 1 нед терапевтический ответ наблюдался у 94% пациентов с острой мышечно-скелетной болью, 89,4% – подострой болью и 85,9% – хронической болью [17].

Эффективность флупиртина в качестве обезболивающего средства также показана у больных с остеопорозом [24]. По эффективности снижения послеоперационной боли он превосходит парацетамол [10] и сопоставим с диклофенаком [23], а его применение перед хирургическим вмешательством позволяет снизить потребление опиоидных анальгетиков в послеоперационном периоде [27].

Дозы и продолжительность лечения флупиртином подбирают на основании интенсивности боли и индивидуальной чувствительности к препарату. Максимальная суточная доза препарата составляет 600 мг, средняя терапевтическая доза – 400 мг препарата в сутки, курс лечения 2 нед. Терапия флупиртином хорошо переносится, наиболее часто встречающиеся побочные эффекты, не требующие, как правило, отмены препарата и проходящие самостоятельно – общая слабость, головокружение, тошнота. У ряда пациентов отмечается преходящее повышение уровня печеночных трансаминаз, которые нормализуются самостоятельно при снижении дозы или отмене препарата. Серьезные гепатотоксические реакции на фоне приема флупиртина возникали крайне редко. По результатам ряда обсервационных исследований, частота развития гепатотоксических реакций не превосходит таковую при использовании диклофенака. Для снижения вероятности развития данных осложнений до минимума флупиртин не следует использовать у пациентов с тяжелой патологией гепатолиарной системы, а также в комбинации с потенциально гепатотоксичными препаратами. Флупиртин пролонгированного действия (Катадолон® форте) является наиболее безопасной лекарственной формой [26]. Таким образом, современные стратегии ведения больных с острыми и подострыми скелетно-мышечными болями синдромами предусматривают уже на ранних стадиях всестороннюю оценку пациентов на предмет вероятности развития хронической боли. Снижение выраженности центральной сенситизации ноцицептивных нейронов флупиртином может не только эффективно купировать острую боль, но и предупреждать переход острой боли в хроническую.

Антиконвульсанты выдвигаются на первый план для лечения невропатической боли. Они эффективно блокируют эктопическую импульсацию в периферических нервах и патологическую гиперактивность в центральных ноцицептивных нейронах. На сегодняшний день наилучшие доказательства эффективности среди антиконвульсантов по лечению больных с невропатической болью получены для габапентина и прегабалина, которые отнесены к препаратам первого ряда [15].

Габапентин и прегабалин тормозят вход ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в пресинаптическую терминаль ноцицепторов, тем самым снижая выброс глутамата, что приводит к уменьшению возбудимости ноцицептивных нейронов спинного мозга. Одновременно оба препарата модулируют активность NMDA-рецепторов и снижают активность  $\text{Na}^+$ -каналов. Важным является также тот факт, что габапентин и прегабалин не взаимодействуют с  $\text{GAMK}_A$ - и  $\text{GAMK}_B$ -рецепторами, рецепторами к глицину, норадренергическими и ацетилхолинергическими рецепторами, что позволяет их использовать в сочетании с другими лекарственными препаратами. Терапевтическая эффективность габапентина и прегабалина была продемонстрирована у пациентов с бо-

левой диабетической невропатией, постгерпетической невралгией, болевым синдромом при компрессионной радикулопатии, центральными болевыми синдромами.

Центральные миорелаксанты могут быть эффективны при комплексном лечении скелетно-мышечной боли при выраженном болезненном напряжении мышц. Уменьшение мышечного напряжения может быть достигнуто как при помощи центральных миорелаксантов (баклофен, толперизона гидрохлорид, тизанидин), так и в результате локального введения в мышцу ботулотоксина типа А.

Для нормализации психологического состояния пациентов с болевыми синдромами необходимо использовать комплексный подход, сочетающий в себе методы психотерапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры и фармакотерапии. Стратегия психотерапии должна быть направлена:

- на устранение внутреннего психологического конфликта и катастрофизации болезни;
- мобилизацию естественных возможностей человека, способных изменить ставшее уже привычным «болевое поведение»;
- обучение пациентов методам саморегуляции, уменьшающим интенсивность болевых ощущений.

В зависимости от характера психопатологической симптоматики, выраженности мотиваций и работоспособности пациента для лечения психогенных болевых синдромов могут быть использованы разные психотерапевтические техники – поддерживающая психотерапия, суггестивные методики (гипноз, аутогенная релаксация, медитация), динамическая психотерапия, групповая психотерапия, поведенческая терапия, биологическая обратная связь.

#### Литература/References

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Соврем. ревматология*. 2015; 1: 4–23. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. et al. *Klinicheskie rekomendatsii «Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike»*. *Sovrem. revmatologii*. 2015; 1: 4–23. [in Russian]
2. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. *Общая патология боли*. М.: Медицина, 2004. / Kukushkin M.L., Khitrov N.K. *Obshchaya patologiya boli*. М.: Meditsina, 2004. [in Russian]
3. Осипов А.В., Кукушкин М.Л. Влияние стресса на развитие деафферентационного болевого синдрома у крыс после перерезки седального нерва. *Бюл. экспериментальной биологии и медицины*. 1993; 115 (5): 471–3. / Osipov A.V., Kukushkin M.L. *Vliyanie stressa na razvitiye deafferentsionnogo bolevoogo sindroma u krysov posle pererezki sedalishchnogo nerva*. *Biul. eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 1993; 115 (5): 471–3. [in Russian]
4. Пшеничкова М.Г., Смирнова В.С., Графова В.Н. и др. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии август и популяции вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессовому воздействию. *Боль*. 2008; 2: 13–6. / Pshennikova M.G., Smirnova V.S., Grafova V.N. et al. *Ustoichivost' k razvitiyu neuropaticheskogo bolevoogo sindroma u krysov linii avgust i populatsii vistar, obladaiushchikh raznoy vrozhdennoi ustoichivost'iu k stressovomu vozdeistviyu*. *Bol'*. 2008; 2: 13–6. [in Russian]
5. *Боль (практическое руководство для врачей)*. Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011. / *Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlia vrachei)*. Pod red. N.N.Iakhno, M.L.Kukushkina. М.: Izd-vo RAMN, 2011. [in Russian]
6. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. *Вестн. РАМН*. 2012; 9: 54–8. / Iakhno N.N., Kukushkin M.L. *Khronicheskaya bol': mediko-biologicheskie i sotsial'no-ekonomicheskie aspekty*. *Vestn. RAMN*. 2012; 9: 54–8. [in Russian]
7. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333.
8. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 535–47.
9. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomic* 2007; 8: 67–74.
10. Ceccarelli G et al. Flupirtine: the first Italian experience. *Postgrad Med J* 1987; 63 (Suppl. 3): 105–8.

11. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms /prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy; editors H.Merskey, N.Bogduk. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994.
12. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (1): 135–43.
13. Devulder J. Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use. *CNS Drugs* 2010; 24 (10): 867–81.
14. Edwards RR. Genetic predictors of acute and chronic pain. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 411–7.
15. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–73.
16. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386 (9995): 743–800.
17. Harish S et al. Flupirtine: Clinical pharmacology. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012; 28 (2): 172–7.
18. Inutsuka A, Yamashita A, Chowdhur S et al. The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptive perception and analgesic regulation. *Scientific Reports* 2016; 6: 29480. DOI: 10.1038/srep29480
19. Jetzer AK, Morel A, Magnin M, Jeanmonod D. Cross-modal plasticity in the human thalamus: evidence from intraoperative macrostimulations. *Neuroscience* 2009; 164: 1867–75.
20. Klinger F, Bajric M, Salzer I et al. Subunit-containing GABA<sub>A</sub> receptors are preferred targets for the centrally acting analgesic flupirtine. *Br J Pharmacol* 2015; 172: 4946–58.
21. Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49: 97–121.
22. Li C, Ni J, Wang Z et al. Analgesic efficacy and tolerability of flupirtine vs. tramadol in patients with subacute low back pain: a double-blind multicentre trial. *Curr Med Res Opin* 2008; 24 (12): 3523–30.
23. Mastronardi P et al. Analgesic activity of flupirtine maleate: a controlled double-blind study with diclofenac sodium in orthopaedics. *J Int Med Res* 1988; 16 (5): 338–48.
24. Ringe JD et al. Analgesic efficacy of flupirtine in primary care of patients with osteoporosis related pain. A multivariate analysis. *Arzneimittelforschung* 2003; 53 (7): 496–502.
25. Seifert F, Maihöfner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 515–23.
26. Siegmund W et al. Metabolic activation and analgesic effect of flupirtine in healthy subjects, influence of the polymorphic NAT2, UGT1A1 and GSTP1. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79 (3): 501–13. DOI: 10.1111/bcp.12522
27. Thapa D et al. Effect of preoperative flupirtine on postoperative morphine sparing in patients undergoing total abdominal hysterectomy. *Saudi J Anaesth* 2016; 10 (1): 58–63.
28. Uberall MA, Essner U, Müller-Schwefe GH. 2-week efficacy and tolerability of flupirtine MR and diclofenac in patients with acute low/back pain – results of a post-hoc subgroup analysis of patient-level data from four non-interventional studies. *MMW Fortschr Med* 2013; 155 (Suppl. 4): 115–23.
29. Uberall MA, Mueller-Schwefe GH, Terhaag B. Efficacy and safety of flupirtine modified release for the management of moderate to severe chronic low back pain: results of SUPREME, a prospective randomized, double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group phase IV study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (10): 1617–34.
30. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th Edition. S.B.McMahon, M.Koltzenburg (Eds). Elsevier Churchill Livingstone, 2005.
31. Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Häuser W. [Opioids in chronic noncancer pain-are opioids superior to nonopioid analgesics? A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids versus nonopioid analgesics of at least four week's duration]. *Schmerz* 2015; 29 (1): 85–95. DOI: 10.1007/s00482-014-1436-0
32. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N, Chiba T. Analgesic effect of intrathecally administered orexin-A in the rat formalin test and in the rat hot plate test. *Br J Pharmacol* 2002; 137: 170–6.

Статья опубликована при поддержке ООО «Тева»  
115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35  
Тел.: +7(495)644-22-34, факс: +7(495)644-22-35. [www.teva.ru](http://www.teva.ru)  
KTDL-RU-00106-DOC-26022018

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кукущкин Михаил Львович – д-р мед. наук, проф., ФГБНУ НИИОПП, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: [mkuk57@gmail.com](mailto:mkuk57@gmail.com)