Здоров'я України

Центральная нейропатическая боль: основные клинические формы и возможности фармакотерапии

Центральная нейропатическая боль (ЦНБ) – это боль, вызванная повреждением или дисфункцией структур центральной нервной системы (ЦНС). Основные клинические формы такой боли – центральная постинсультная боль, боль вследствие травмы или патологии спинного мозга и боль при нейродегенеративных заболеваниях, затрагивающих ЦНС (например, при рассеянном склерозе и сирингомиелии). Как правило, ЦНБ носит хронический характер, в значительной мере снижает качество жизни больных и трудно поддается лечению по сравнению с периферическими нейропатическими синдромами. В настоящем обзоре рассмотрены основные клинические характеристики ЦНБ на примере постинсультной боли, а также перспективы фармакотерапии данной группы болевых синдромов.

Распространенность и актуальность

Центральная постинсультная боль (ЦПИБ) определяется как боль, вызванная первичным повреждением или дисфункцией структур ЦНС вследствие мозгового инсульта. Ранее происхождение постинсультной боли объясняли повреждениями на уровне таламуса, однако сегодня известны и внеталамические причины возникновения этого вида боли. ЦПИБ – вероятно, самое малоизученное осложнение инсульта. Исследования ЦПИБ проводились в основном у пациентов инсультных отделений и очень редко – в общей популяции. Распространенность ЦПИБ, по данным исследований, варьирует от 8 до 35%. Такой разброс обусловлен различиями в критериях включения, определении ЦПИБ и продолжительности испытаний.

В проспективном популяционном исследовании с участием 297 больных, которые перенесли ишемический или геморрагический инсульт, боль умеренной или высокой интенсивности выявлена у 32% пациентов через 4 мес и у 21% пациентов через 16 мес после мозговой катастрофы. Боль определялась как первично обусловленная инсультом в случаях, если болевые ощущения возникали сразу после инсульта и не были связаны с периферической нейропатией, психологическими причинами, перикапсулитом, тромбозом глубоких вен или пролежнями. Высокая интенсивность боли на 16-м месяце наблюдения отмечалась чаще у женщин, коррелировала с низкими баллами по гериатрической шкале депрессии и повышенным уровнем гликозилированного гемоглобина.

В другом проспективном госпитальном исследовании постинсультная боль у 63% больных возникала в течение 1-го месяца, у 19% пациентов – между 1-м и 6-м месяцами, у 19% – более чем через 6 мес после перенесенного инсульта.

ЦПИБ отличается разнообразием клинических проявлений, локализаций, латентностью появления симптомов после инсульта и патофизиологическими механизмами. Этот вариант нейропатической боли в значительной степени ухудшает реабилитационный прогноз и снижает качество жизни больных, перенесших инсульт. Для ответа на вопрос, какие фармакологические и немедикаментозные методы лечения указанного состояния являются наиболее эффективными, необходимо подробнее рассмотреть клинику и патофизиологию ЦПИБ.

Клиническая картина

ЦПИБ может быть спонтанной или вызванной; спонтанная, в свою очередь, – продолжительной или пароксизмальной, а вызванная боль может быть спровоцирована неболевыми или болевыми стимулами.

Большинство пациентов с ЦПИБ жалуются на жжение, ноющую, колющую, распирающую, стреляющую, сжимающую, пульсирующую боль. Такие ощущения могут возникать изолированно или в разных комбинациях, быть постоянными или интермиттирующими. Боль может вызываться или усиливаться различными стимулами: движениями, прикосновением, изменением температуры или психологическим стрессом. У пациентов с ЦПИБ часто отмечаются аллодиния, дизестезия и гипералгезия. Простой тест с прикосновением или температурными стимулами позволяет выявить аллодинию или дизестезию у 33-86% пациентов с ЦПИБ, но эти феномены редко обнаруживаются у безболевых постинсультных пациентов со схожим соматосенсорным дефицитом [4]. Таким образом, гипералгезия и аллодиния – важные и, вероятно, облигатные составляющие синдрома ЦПИБ.

Термин «постинсультная» предполагает, что боль возникает через некоторое время после острого нарушения мозгового кровообращения. У большинства больных ЦПИБ развивается в течение 6 мес после инсульта, вероятность появления постинсультной боли позднее 6-месячного срока прогрессивно снижается. В исследовании с участием пациентов, у которых был диагностирован таламический инсульт, у 36% больных ЦПИБ появлялась в первые 1-3 мес, у 12% – между 3-м и 6-м месяцами, у 6% – между 6-м и 12-м месяцами и у 11% – более чем через 1 год. У 2/3 пациентов с ЦПИБ отмечалось снижение температурной и тактильной чувствительности, в то время как вибрационная чувствительность и проприоцепция нарушались значительно реже.

Локализация болезненных ощущений при синдроме ЦПИБ (в порядке уменьшения частоты): рука, нога, туловище, лицо. Наиболее распространенный вариант – боль в половине тела. Симптомы ЦПИБ не связаны с мышечной слабостью, хотя различные проявления неврологического дефицита (гемипарез, атаксия и хореоатетоз на пораженной стороне тела) могут наблюдаться у 60% пациентов с ЦПИБ. Сенсорные симптомы ЦПИБ, как правило, контралатеральны по отношению к очагу инсульта. Всего описано 6 случаев наблюдения ипсилатеральных симптомов ЦПИБ наряду с контралатеральными: у 2 пациентов с таламическим, 1 – с понтинным, 2 – с инфарктами ствола мозга и у 1 больного с кровоизлиянием в область внутренней капсулы. У этих пациентов ипсилатеральные симптомы ЦПИБ возникли в промежутке от 6 до 24 мес после инсульта и ассоциировались с усилением контралатеральной боли. Ипсилатеральные симптомы были слабовыраженными, не сопровождались объективным сенсорным дефицитом и характеризовались зеркальным повторением локализации контралатеральных симптомов, то есть появлялись в тех же частях тела, в которых отмечались наиболее интенсивные контралатеральные симптомы.

Клинико-анатомические корреляции

Инсульт любой локализации, затрагивающий спиноталамический путь и его кортикальную проекцию, может вызывать синдром ЦПИБ, хотя ранее таламическую боль связывали только с таламическим инсультом. Таким образом, ЦПИБ может возникать при локализации очага в сенсорной коре, зоне таламокортикальной проекции спиноталамического сенсорного пути, вентральном заднелатеральном ядре таламуса, продолговатом мозге, мосту или в спинном мозге [1]. У большинства пациентов с ЦПИБ при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) обнаруживаются множественные инсультные очаги, но не все из них имеют отношение к развитию болевых ощущений. Боль в половине тела чаще всего связана с очагом в вентральном заднелатеральном ядре таламуса. Наиболее интенсивная боль в конечностях наблюдается при супратенториальных инсультах, а боль в области лица – при инфратенториальных.

У пациентов с ЦПИБ вследствие супратенториальных поражений отмечается снижение чувствительности к повреждающим раздражителям (уколам иглой) или холоду (эти виды чувствительности передаются по нервным волокнам Aδ-типа), а при инфратенториальных инсультах больные страдают от ощущения тепла и боли от высокой температуры, которые передаются посредством волокон С-типа.

ЦПИБ чаще всего связана с инсультными очагами в вышеперечисленных зонах прохождения сенсорных путей, однако также описаны случаи ЦПИБ при кровоизлияниях в область внутренней капсулы, синдроме Валленберга (в русскоязычной научной литературе известен как синдром Валленберга-Захарченко. – ***Прим. авт.***) и кортикальных инфарктах. ЦПИБ при капсулярной геморрагии описана у 20 больных. Сенсорные симптомы возникали в течение 2 лет после инсульта, в основном в нижних конечностях, и соответствовали клинике поражения вентрального заднелатерального ядра таламуса. В исследовании с участием 63 пациентов с синдромом Валленберга у 25% из них ЦПИБ возникла в течение 6 мес после инсульта. Боль была постоянной и интенсивной, у многих пациентов наблюдалась аллодиния. ЦПИБ ассоциировалась с ипсилатеральной периорбитальной болью с контралатеральной болью в конечностях или без таковой и коррелировала с сенсорным дефицитом, но не зависела от размеров инфаркта по данным МРТ. В сравнительном исследовании с участием больных с латеральными (41 пациент) и медиальными (14 пациентов) стволовыми инфарктами показано, что при латеральных поражениях в симптомокомплексе ЦПИБ преобладает ощущение онемения, жжения или холода в области лица с вовлечением туловища и конечностей или без такового; при медиальной локализации ишемического очага в продолговатом мозге наблюдались онемение, сдавливающая боль и ощущение холода, но жжение возникало очень редко. Пациенты с латеральными стволовыми инфарктами чаще отмечали, что холод является для них фактором усиления симптомов.

Кортикальный инсульт с вовлечением инсулярной и оперкулярной зон ассоциировался с сенсорным дефицитом и ЦПИБ, в то время как при вовлечении постцентральной извилины наблюдалась потеря чувствительности по кортикальному типу, но без развития синдрома ЦПИБ. Это можно объяснить тем, что инсулярная и оперкулярная зоны коры тесно взаимодействуют со вторичными сенсорными зонами и, вероятно, участвуют в модуляции болевой и температурной чувствительности.

Патофизиология

Патофизиология ЦПИБ не до конца ясна. В разное время появление боли у пациентов, перенесших инсульт, объясняли феноменом центрального растормаживания, дисбаланса стимулов и центральной сенситизации. Head и Holmes в 1911 г. сформулировали теорию растормаживания, согласно которой повреждение латеральных ядер таламуса освобождает его медиальные ядра от ингибирующего контроля.

Позже было обнаружено, что повреждение на любом уровне спиноталамокортикального пути приводит к гиперактивности латерального таламуса. Важным компонентом этой гипотезы является то, что дискриминативный сенсорный дефицит при ЦПИБ обусловливает растормаживание таламуса, что, в свою очередь, способствует появлению спонтанной боли или аллодинии. В ранних исследованиях было показано, что частичная потеря чувствительности спиноталамических модальностей является необходимым условием для развития синдрома ЦПИБ, в том числе гипералгезии и аллодинии. Однако в дальнейшем спиноталамический дефицит без болевых проявлений обнаруживался более чем у половины пациентов, перенесших инсульт. Отсюда следует важный практический вывод: невозможно спрогнозировать вероятность развития ЦПИБ, ориентируясь на нарушение определенных видов чувствительности.

Наиболее вероятным механизмом развития гипералгезии и частичной потери чувствительности в частях тела с сохранной соматосенсорной системой является центральная сенситизация ноцицептивных нейронов третьего порядка, которые частично утратили свои афференты вследствие инсульта. В клинической практике центральную сенситизацию можно выявить при помощи картирования гиперчувствительных зон кожи и измерения порогов чувствительности к различным стимулам. Специфические популяции нейронов, которые сенситизируются при ЦПИБ, не определены, но вероятнее всего, ими являются клетки центральных ядер таламуса.

Лечение

Специальная группа экспертов в области нейропатической боли Международной ассоциации по изучению боли (IASP) в 2010 г. пересмотрела ранее изданные рекомендации IASP по фармакотерапии нейропатической боли с учетом результатов новых клинических исследований. Авторы статьи отметили, что возможности лечения ЦНБ в целом изучены гораздо меньше, чем периферической. Относительно небольшое количество рандомизированных контролируемых исследований было проведено с участием пациентов, у которых нейропатическая боль вызвана повреждениями или заболеваниями ЦНС. Результаты этих исследований дают повод утверждать, что ЦНБ более рефрактерна к проводимой терапии, чем боль при периферических нейропатиях. Эффективность

продемонстрировали трициклические антидепрессанты, в частности амитриптилин при центральной постинсультной боли, лиганды $\alpha_2\delta$-субъединиц кальциевых каналов (габапентин и прегабалин) при травмах спинного мозга и центральной постинсультной боли, а также трамадол при травмах спинного мозга.

В настоящее время наибольший интерес для клинической практики и дальнейшего изучения представляют адъювантные анальгетики, которые относятся к классу антиконвульсантов, в частности лиганды $\alpha_2\delta$-субъединиц кальциевых каналов габапентин и прегабалин. Это связано с целым рядом причин. С одной стороны, габапентин и прегабалин хорошо изучены в качестве средств купирования различных нейропатических болевых синдромов, продемонстрировали высокую эффективность и рекомендованы в качестве препаратов первой линии в международных руководствах, что сегодня позволяет широко применять их в клинической практике. В то же время механизмы их анальгетического действия при нейропатической боли не до конца ясны, что привлекает исследователей.

По всей видимости, известные механизмы действия антиконвульсантов находят точки приложения в многофакторном патогенезе нейропатической боли. Так, габапентин снижает активность потенциалзависимых кальциевых каналов и тормозит вход ионов кальция в нейроны, подавляет секрецию возбуждающих медиаторов – глутамата и субстанции Р – в синаптическую щель, влияет на метаболизм тормозного медиатора ЦНС – γ-аминомасляной кислоты. Предполагается, что благодаря этим эффектам габапентин повышает порог возбудимости ноцицептивных нейронов и прерывает механизмы центральной сенситизации, в том числе при ЦНБ.

Еще одна причина, по которой габапентин остается препаратом первой линии для лечения пациентов с нейропатической болью, – его высокая безопасность и хорошая переносимость. Габапентин имеет минимальный спектр рецепторных взаимодействий в ЦНС, не связывается с бензодиазепиновыми, холин- и адренергическими рецепторами, поэтому не вызывает побочных эффектов, опосредованных активацией соответствующих нейромедиаторных систем. Широкий терапевтический диапазон доз габапентина (600-3600 мг/сут) позволяет подобрать минимальную индивидуальную дозу, достаточную для обезболивания, и при необходимости увеличивать ее для усиления эффекта. В отличие от ТЦА и опиатных анальгетиков хорошая переносимость габапентина и отсутствие привыкания позволяют применять его длительными курсами.

Кроме того, габапентин является одним из наиболее доступных препаратов для лечения нейропатической боли. В Украине качественный генерический препарат габапентина представлен компанией «Рихтер Гедеон» под торговым названием Тебантин. По критериям эффективности, безопасности и стоимости Тебантин сегодня занимает прочные позиции препарата первой линии в терапии нейропатических болевых синдромов различной этиологии.

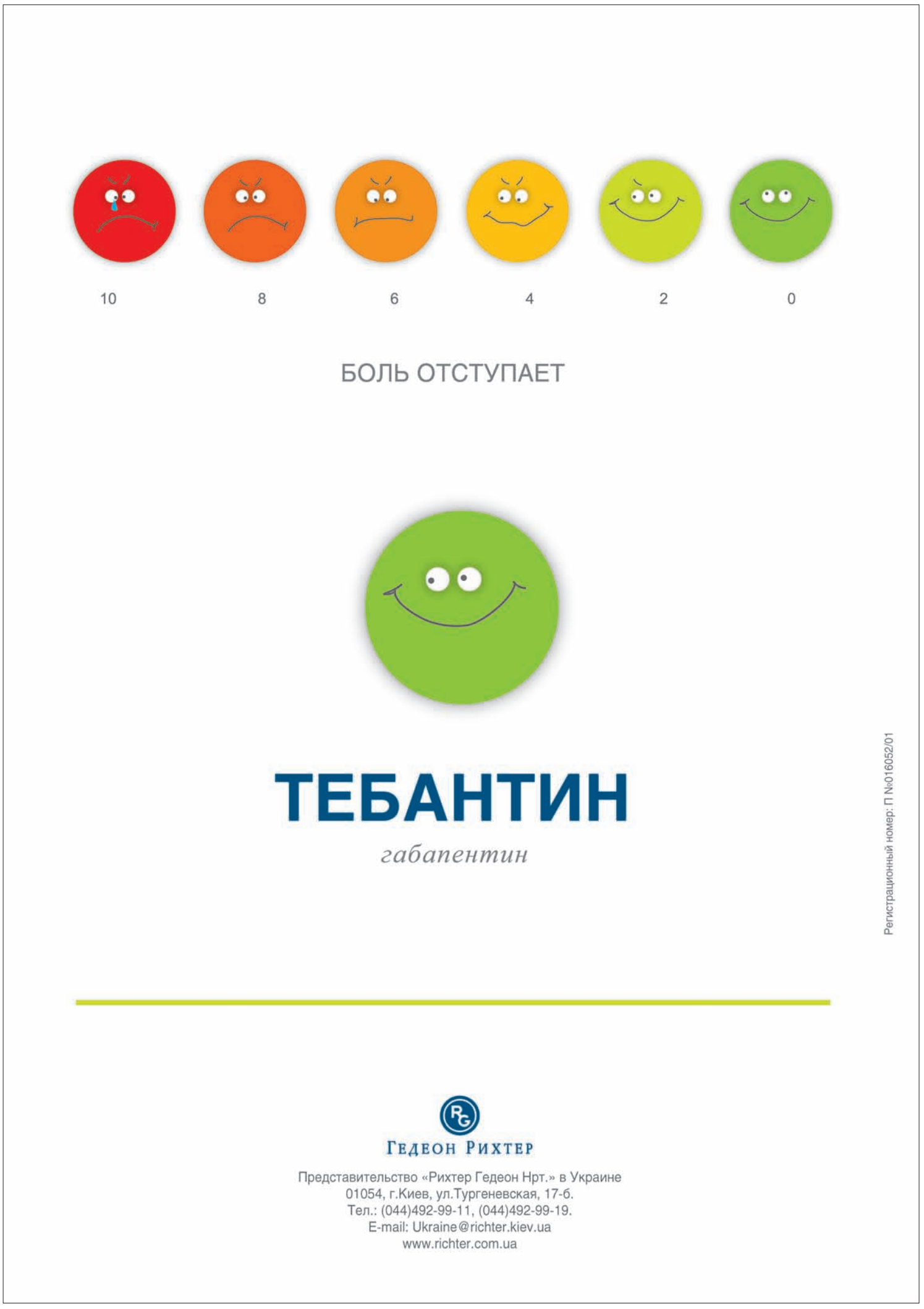
В недавно обновленных рекомендациях по лечению нейропатической боли Европейской федерации неврологических обществ антиконвульсанты габапентин и прегабалин наряду с трициклическими антидепрессантами (амитриптилином) фигурируют как препараты первой линии при болевой форме диабетической нейропатии и постгерпетической боли, а также при ЦНБ.

Рекомендация назначать габапентин в дозе 1200-3600 мг/сут при ЦНБ базируется на данных о высокой анальгетической эффективности препарата при периферических нейропатических синдромах.

В рандомизированном плацебо контролированном исследовании с участием 305 пациентов с хронической нейропатической болью, у 9 из которых боль была связана с перенесенным инсультом, габапентин назначали в стартовой дозе 300 мг 3 р/сут с постепенным повышением до 1800 или 2400 мг/сут курсом 8 нед. По окончании лечения у больных группы габапентина болевой синдром удалось купировать на 21% по сравнению с 14% в контрольной группе. При этом габапентин хорошо переносился, и исследование смогли завершить 79% больных, которые его принимали (73% – в группе плацебо). Наиболее частыми побочными эффектами были головокружение и сонливость, которые возникали в фазу титрации дозы, были слабо выраженными и не приводили к отмене габапентина.

Хороший противоболевой эффект габапентина при ЦПИБ отмечен в ряде клинических случаев, в частности у 45-летнего мужчины, у которого постинсультная боль оказалась рефрактерной к фенитоину, карбамазепину и вальпроатам.

Больше информации накоплено об использовании габапентина у пациентов с центральным болевым синдромом вследствие травмы спинного мозга. Согласно статистике, травмы спинного мозга являются основной причиной ЦНБ, и этот вариант боли плохо поддается стандартному лечению, которое включает назначение кетамина, антидепрессантов и центральных миорелаксантов. Кроме того, длительность терапии ограничена побочными эффектами перечисленных препаратов. В связи с этим поиск новых терапевтических опций для указанной категории больных является актуальной задачей. Данные доказательной медицины свидетельствуют о высоком потенциале лигандов $\alpha_2\delta$-субъединиц кальциевых каналов. Результаты недавно проведенного систематического обзора подтвердили высокую эффективность и безопасность габапентина и прегабалина у пациентов с нейропатической болью вследствие травмы спинного мозга. Габапентин в дозе 3600 мг/сут продемонстрировал высокую эффективность при минимуме побочных эффектов по сравнению с другими адъювантными анальгетиками, поэтому может претендовать на роль средства первой линии для лечения указанной категории больных.

Список литературы находится в редакции.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***