

# Центральный и периферический компоненты болевого синдрома в практике врача

**Известно, что боль относится к наиболее частым жалобам, с которыми сталкиваются в повседневной практике врачи различных специальностей. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в странах с развитой экономикой боль по масштабам распространения вполне сопоставима с пандемией. В последние десятилетия в медицине заметно увеличилось количество исследований, посвященных проблеме боли, изучению ее механизмов, разработке и оптимизации подходов к лечению.**



Актуальные вопросы терапии хронического болевого синдрома различной локализации активно обсуждались в рамках Всеукраинской научно-практической конференции Ассоциации ревматологов Украины «Инновационные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний», состоявшейся 25-26 октября в г. Киеве. В контексте данной проблемы большой интерес вызвал доклад «Центральный и периферический компоненты болевого синдрома», который представил **заведующий отделом экспериментальной хирургии и лабораторной диагностики Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины (г. Донецк), доктор медицинских наук, профессор Андрей Михайлович Гнилоробов.**

Болевой синдром, согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP) – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным тканевым повреждением или описываемое в терминах такого повреждения. В то же время боль – это субъективный феномен, плохо поддающийся какой-либо объективизации. Помимо непосредственного физиологического механизма на ощущение боли влияют индивидуальный жизненный опыт человека, социальные факторы, эмоциональная оценка (страх боли, тревожность), а также когнитивные факторы (интерпретация ноцицепции).

Ревматологи наиболее часто сталкиваются в клинической практике с хроническим болевым синдромом, сопровождающим различные заболевания. Под хронической подразумевают боль, длящуюся не менее 3 мес, выраженность которой не коррелирует с выраженностью симптомов и объемом тканевого поражения. Главным отличием хронической боли от острой является не временной фактор, а качественно иные нейрофизиологические, психофизиологические и клинические соотношения. Хроническая боль является следствием персистирующей стимуляции ноцицепторов, поражения периферической или центральной нервной системы.

В последние годы хроническую боль стали рассматривать не только как синдром, но и как отдельную нозологию, требующую обязательного лечения. Среди хронических болевых синдромов наиболее распространены суставной болевой синдром, боли в спине, головные и невропатические боли. Около 20% людей во всем мире в той или иной степени страдают от хронических болевых синдромов. Только в США затраты на лечение хронической боли составляют 210 млн долларов; в Великобритании финансовые потери, связанные с лечением боли в спине, достигают 49 млн долларов.

Как известно, формирование болевого ощущения опосредуется структурами ноцицептивной системы. Ноцицептивная боль возникает в тех случаях, когда болевые рецепторы подвергаются действию механических, тепловых либо химических раздражителей, в свою очередь генерируя болевые импульсы. Восприятие повреждающих стимулов осуществляется ноцицепторами – периферическими терминалами ноцицептивных волокон, которые в виде свободных нервных окончаний широко представлены в поверхностных слоях кожи, надкостнице, суставах, мышцах, во внутренних органах. От ноцицепторов афферентный сигнал по слабомиелинизированным и немиелинизированным С-волокам, входящим в состав смешанных соматических и вис-

церальных нервов, передается на ноцицептивные нейроны спинного мозга и височные доли головного мозга, где формируется болевое ощущение. Выделяют два основных механизма формирования боли: периферический и центральный.

Обсуждение проблемы хронической боли предполагает рассмотрение феномена сенситизации, который является одним из основных механизмов боли. Сенситизация ноцицепторов (периферическая сенситизация) проявляется в увеличении возбудимости периферических ноцицепторов в ответ на воспаление и возникает вследствие действия веществ (простагландинов, цитокинов, биогенных аминов, нейрокининов и др.), которые обладают провоспалительным эффектом, выделяются из поврежденной ткани, поступают из плазмы крови, а также секретируются из периферических терминалов С-ноцицепторов. Указанные химические соединения, взаимодействуя с соответствующими рецепторными белками, расположенными на мембране ноцицепторов, запускают каскад биохимических реакций, которые делают нервное волокно более возбудимым и более чувствительным к внешним раздражителям. Центральная сенситизация развивается при длительной боли, является продолжением периферической сенситизации и проявляется в виде повышения возбудимости нейронов в центральной нервной системе (ЦНС). На этой стадии периферические рецепторы уже обладают спонтанной активностью даже при отсутствии периферической стимуляции. При возникновении сенситизации стимулы, которые в норме не вызвали бы боли, начинают восприниматься как болевые (аллодиния), а реакция на болевые стимулы значительно усиливается (гипералгезия).

**Центральная сенситизация является ключевым физиологическим явлением, которое лежит в основе развития клинической симптоматики нейропатической центральной боли. Центральная сенситизация индуцируется активностью немиелинизированных С-волокон, проциркулирующих на поверхности слоев задних рогов спинного мозга, которые, в свою очередь, продуцируют медленные возбуждающие постсинаптические потенциалы.**

В качестве основных механизмов формирования ноцицептивной центральной боли выделяют:

- аутосенситизацию ноцицепторных рецепторов;
- эктопическую импульсную активность нейронов ядер задних рогов спинного мозга;
- кальцийиндуцируемые молекулярные каскады как результат избытка ноцицепторного глутамата;
- фенотипические изменения афферентных А-волокон и клеток ядер задних рогов спинного мозга, связанные с болью;
- изменения в генной экспрессии натриевых каналов и нейропептидов как в ноцицептивных нервных окончаниях, так и в клетках ядер задних рогов спинного мозга;
- анатомические изменения поверхностных слоев задних рогов спинного мозга.

По данным ряда авторов, синаптическая передача между волокнами ноцицепторов и нейронами задних рогов спинного мозга является ключевым звеном модуляции боли, включая ее центральную сенситизацию (Vanegas et al., 2001; Svensson et al., 2002). В условиях хронической боли происходят анатомические изменения в периферических отделах нервной системы, ядрах задних рогов спинного мозга и собственно в задних рогах. Сильная хроническая боль в условиях эксперимента приводила к гибели тормозящих вставочных нейронов задних рогов

спинного мозга, что еще больше усиливало проведение болевой импульсации. Краткий повторяющийся афферентный ноцицептивный вход в результате приводит к височной суммации этих медленных потенциалов и развитию феномена «взвизгивания» в центральных проциркулирующих боль нейронах (L. Arendt-Nielsen et al., 2010).

Подбор препаратов и режима их дозирования должен осуществляться индивидуально, с учетом предполагаемых механизмов развития болевого синдрома. Так, существует множество доказательств участия простагландинов в сенситизации боли. В частности, простагландины влияют на восприятие боли ноцицепторами, вызывая их деполаризацию и снижая порог болевой чувствительности. Существуют данные, что при этом ключевую роль играет высвобождение простагландинов в задних рогах спинного мозга (Vanegas et al., 2001; Svensson et al., 2002). На подавление синтеза простагландинов, в свою очередь, направлен механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые блокируют циклооксигеназу (ЦОГ) – ключевой фермент, ответственный за их синтез. Не случайно НПВП наряду с опиоидными анальгетиками широко используются в лечении ноцицептивной боли. При нейропатической боли является обоснованным применение антидепрессантов, антиконвульсантов, местных анестетиков, а также блокаторов калиевых каналов.

Особые перспективы в лечении ноцицептивной боли связывают с появлением селективных НПВП, действие которых направлено на одну из изоформ циклооксигеназы – ЦОГ-2, синтез которой активируется в условиях воспаления. За счет направленного воздействия на ЦОГ-2 ингибируется синтез простагландинов.

Традиционно считается, что ЦОГ-зависимый анальгетический эффект реализуется на периферическом уровне. Однако все больше исследователей говорят о том, что центральный компонент в анальгетическом действии НПВП связан с угнетением синтеза простагландинов, которые образуются в ЦНС в процессе центральной сенситизации. Распространение центральной индукции ЦОГ-2 обуславливает генерализацию боли, нарушение аппетита, сна, снижение фона настроения – симптомы, которые характерны для воспалительных заболеваний. Следовательно, ингибирование центральной индукции ЦОГ-2 может рассматриваться как значимый компонент анальгетической активности НПВП.

Интересен также опосредованный эффект ЦОГ-2 ингибиторов, который связан с воздействием на эндоканнабиноиды, принимающие участие в регуляции боли на уровне центральной и периферической нервной системы. Известно, что значительные концентрации каннабиноидных СВ<sub>1</sub>-рецепторов обнаружены в структурах головного мозга, участвующих в восприятии и регулировании ноцицептивных сигналов. Эндоканнабиноиды обладают анальгетическим эффектом, однако относительно быстро разрушаются, поэтому период такого воздействия весьма ограничен. Использование ЦОГ-2 ингибиторов приводит к замедлению разрушения эндоканнабиноидов, обеспечивая пролонгацию их анальгезирующего эффекта.

**Тот факт, что ЦОГ-2-индуцированные простагландины оказывают непосредственное влияние на формирование периферического и центрального механизмов возникновения боли, позволяет говорить, что оптимальными препаратами для купирования боли могут стать именно ЦОГ-2-ингибиторы, хорошо проникающие как в очаг воспаления, так и через гематоэнцефалический барьер.**

Высокий анальгетический потенциал НПВП в сочетании с противовоспалительным действием обеспечивают их очевидное превосходство над таковыми эффектами парацетамола. Более того, «мягкие» опиоидные препараты (трамадол, кодеин и др.), которые нередко рекомендуют в качестве альтернативы НПВП, по данным серии рандомизированных клинических исследований, не демонстрируют какого-либо преимущества при ОА и при боли в нижней части спины. По словам докладчика, опиоиды являются препаратами 2-3-й линии в лечении боли в специфических обстоятельствах (например, при обострении тяжелой нейропатической боли) и не рекомендованы при лечении фибромиалгии. Результаты метаанализа 17 исследований показали, что 44% больных прекратили прием опиоидов через 7-24 мес в связи с недостаточной эффективностью, наличием побочных эффектов или гипералгезии. Кроме того, нередки случаи передозировок при использовании данных препаратов.

К немедикаментозным методам лечения боли относят физиотерапию, лечебную физкультуру, когнитивное переструктурирование и поведенческую терапию, а также профессиональную реабилитацию. Показано, что мануальная терапия при лечении боли в спине эффективнее тракций и постельного режима; с помощью массажа достигается эффект при боли в спине, плече, шее и, возможно, при фибромиалгии. Акупунктура эффективна при боли в спине, шее и при фибромиалгии. Результаты чрескожной электрической стимуляции нервов не однозначны. Действие плацебо при лечении боли не превышает 10%.

По словам докладчика, наибольшая доказательная база в отношении эффективности терапии болевого синдрома при ревматологических заболеваниях получена для ЦОГ-2-ингибиторов. В частности, получены убедительные доказательные данные об эффективности купирования болевого синдрома представителем последней генерации селективных ЦОГ-2-ингибиторов эторикоксибом.

## Для справки

Эторикоксиб (Аркоксиа) – препарат из группы НПВП, высокоселективный ингибитор ЦОГ-2 в пределах клинического диапазона доз. В клинических фармакологических исследованиях препарат Аркоксиа дозозависимо ингибировал ЦОГ-2 без ингибирования ЦОГ-1 при применении в дозах до 150 мг/сут. Это наиболее селективный ЦОГ-2-ингибитор (соотношение ингибирующей концентрации ЦОГ-1/ЦОГ-2 равно 344), существенно превосходящий по данному показателю другие НПВП. В терапевтически эффективной концентрации Аркоксиа проникает как в ЦНС, так и в очаг поражения, блокируя как центральный, так и периферический компоненты боли. Лекарственное средство имеет высокую (около 100%) биодоступность, которая обеспечивает достижение пиковой концентрации в крови уже через 1 ч после перорального приема, и характеризуется, соответственно, максимально быстрым действием. Период полувыведения эторикоксиба составляет 22 ч, поэтому его однократный прием в течение суток обеспечивает стабильный обезболивающий и противовоспалительный эффект. Исследования показывают благоприятный профиль переносимости эторикоксиба – прием данного препарата не сопровождается существенным увеличением риска осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы.

Данный материал предоставлен компанией MSD в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту, может быть не согласована с информацией по медицинскому применению данного продукта. Просим ознакомиться с полной информацией по медицинскому применению продукта для получения официальной утвержденной информации по любым продуктам, обсуждаемым в данной публикации, до их назначения пациентам.

MUSC-1064063-0000

Подготовила Катерина Котенко