

Нейропатическая боль как самостоятельная патология: Механизмы хронизации и подходы к лечению

Актуальность вопросов диагностики и лечения нейропатической боли обусловлена ее полиэтиологией, клиническим полиморфизмом, значительным влиянием на качество жизни и тем фактом, что пациенты с неврогенными болевыми синдромами, которые вызваны поражением структур периферической и центральной нервной системы, очень часто лечатся неадекватно или теряют веру в возможности медицины. Хронический характер болевых ощущений, сенсорных нарушений, развитие сопутствующих вегетативных и психосоциальных расстройств позволяет рассматривать нейропатическую боль как самостоятельную патологию, которая требует пристального внимания врачей. Поэтому мы снова возвращаемся к этой теме и предлагаем читателям изложение докладов, прозвучавших в рамках специализированной научно-практической конференции «Вейновские чтения» (г. Яремче, 17-18 февраля).



Председатель Украинской ассоциации по изучению боли, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Луганского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук И.В. Романенко

представил определение нейропатической боли, ее дифференциально-диагностические критерии и современные принципы терапии в соответствии с европейскими клиническими рекомендациями.

— Боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения. Нейропатическая боль вызвана повреждением или дисфункцией структур периферической и центральной нервной системы, ответственных за восприятие, проведение и контроль болевых сигналов. Нейропатическая боль чаще всего хроническая и в отличие от острой боли (боль как синдром) является самостоятельной патологией — многомерным, полимодальным, эмоционально негативно окрашенным психофизическим состоянием, модулированным возрастными, физиологическими и психосоциальными особенностями личности.

Нейропатическая боль возникает вследствие повреждения или патологических изменений в сенсорном и модуляторном отделах нервной системы при метаболических, эндокринных, аутоиммунных и дегенеративных заболеваниях, компрессии нервов, корешков и сплетений, в том числе опухолями, ишемических поражениях ЦНС, при нейроинфекциях (ВИЧ, герпес), травмах нервов и спинного мозга, токсических воздействиях (химиотерапия). К наиболее распространенным нейропатическим болевым синдромам относятся диабетическая полинейропатия и постгерпетическая невралгия. Нейропатический компонент также имеют тригеминальная невралгия, радикулопатия, туннельные синдромы, центральная постинсультная боль, рассеянный склероз, спинальная травма, фантомная боль.

При разной этиологии поражений нервной системы существуют общие механизмы патогенеза нейропатической боли:

- аномальная нервная регенерация;
- повышение плотности натриевых каналов на мембранах аксонов ноцицептивных нейронов;
- угнетение ингибирующих механизмов со стороны ЦНС;
- снижение плотности опиоидных рецепторов в ЦНС.

Аномальная регенерация с образованием невромов может наблюдаться при повреждениях периферических нервов. Нервные окончания с невромами генерируют спонтанные потенциалы действия, которые воспринимаются как болевые. Повышение плотности натриевых каналов на мембране аксона после повреждения нервного волокна также приводит к формированию эктопических болевых импульсов.

Клетки воспалительного ответа окружают пораженный нерв и начинают

продуцировать цитокины и хемокины, которые в норме опосредуют процесс регенерации. Однако эти вещества могут изменять свойства первичных сенсорных нейронов, которые находятся вокруг зоны повреждения, вследствие чего нейроны начинают генерировать частые болевые импульсы. Длительная болевая импульсация вызывает центральную сенситизацию — снижение порога чувствительности центральных ноцицептивных структур. Развивается феномен аллодинии, то есть формирование болевого ощущения в ответ на неболевые стимулы, например тактильные. Нарушение нисходящего ингибирующего влияния ЦНС на проводящие пути ноцицепции также приводит к усилению восприятия боли.

Для нейропатической боли характерно сочетание позитивных и негативных сенсорных симптомов, которые могут наблюдаться в разных комбинациях у разных больных. К позитивным симптомам относятся спонтанная боль, дизестезии, парестезии, аллодиния, гиперэстезия; к негативным — гипестезия, анестезия, гипоалгезия, анальгезия.

Часто врачам бывает трудно определить этиологию и тип боли — ноцицептивная, нейропатическая или смешанная. Однако знания о механизмах формирования болевых ощущений и определенные навыки диагностики помогают правильно идентифицировать тип боли и наличие в нем определенных компонентов.

Диагностика при нейропатической боли состоит из трех «С»:

- «Слушать» как больной описывает боль, для чего необходимо знать дескрипторы нейропатической боли;
- «Смотреть» (неврологический осмотр с исследованием всех видов чувствительности);
- «Соотнести», являются ли выявленные нарушения следствием поражения нервной системы.

Наиболее характерные для нейропатической боли дескрипторы — «удар электрическим током», «стреляющая боль», «прострел», «покалывание», «ощущение иголок по коже», «онемение», «жгучая боль», «жжение».

При неврологическом обследовании у такого пациента следует тщательно осмотреть зону болевых ощущений и сравнить ее с симметричной здоровой областью по цвету, температуре кожи, отечности. Далее проводится исследование тактильной, болевой и температурной чувствительности по стандартным методикам, а также моторной системы (тонуса мышц, мышечной силы, наличия гипотрофии, рефлексов).

Как правило, хроническая нейропатическая боль приводит к значительной дезадаптации больных. Характерны коморбидные состояния, такие как нарушение сна, тревога, депрессия. Между болью, диссомнией и расстройствами настроения формируются сложные взаимосвязи, и в дальнейшем коморбидные состояния могут усиливать друг друга, например, болевые ощущения усиливаются после недосыпания. Кроме того, нейропатическая боль может сопровождаться вегетативными расстройствами со стороны различных органов и систем: кардиальными, респираторными, гастроинтестинальными, урогенитальными,

терморегуляционными и др. Неэффективность анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые больные часто начинают принимать самостоятельно, дополнительно повышает тревожность, приводит к депрессии и снижает веру в возможности медицины.

Нейропатические болевые синдромы трудно поддаются лечению. Полностью избавить пациента от боли и сопутствующих симптомов практически невозможно, однако необходимо помнить, что уменьшение интенсивности боли даже на 10-30% может улучшить сон, настроение, снизить уровень тревоги и депрессии, улучшить социальную адаптацию.

Привычные средства купирования соматогенной ноцицептивной боли — простые анальгетики и НПВП, — не эффективны при нейропатической боли. Арсенал средств для лечения нейропатической боли включает препараты, принадлежащие к классам антидепрессантов, антиконвульсантов, а также опиоидные анальгетики и местные анестетики. Современные рекомендации Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) по лечению нейропатической боли содержат перечень препаратов первого и второго ряда для купирования различных синдромов, составленный на основании анализа доказательной базы их эффективности и безопасности.

При постгерпетической невралгии средствами первой линии являются антиконвульсанты габапентин, прегабалин и местный анестетик лидокаин. Препараты второй и третьей линии — капсаицин, опиоиды, трамадол, вальпроаты. При тригеминальной невралгии в качестве препаратов выбора рекомендуются карбамазепин и окскарбазепин, а в случае неэффективности следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении. При всех болевых формах нейропатии, к которым относится и наиболее распространенная диабетическая полинейропатия, средствами первой линии являются габапентин, прегабалин и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Препараты второго ряда — ламотриджин, опиоиды, антидепрессанты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), трамадол. При центральной нейропатической боли (вследствие поражения структур ЦНС) в качестве препаратов выбора рекомендованы габапентин, прегабалин и ТЦА; вторую линию терапии составляют ламотриджин, опиоиды и каннабиноиды.

Как видно из рекомендаций, первую линию терапии в основном составляют антиконвульсанты, среди которых наиболее изученными в лечении нейропатической боли являются габапентин, прегабалин и карбамазепин. Механизмы действия антиконвульсантов находят точки приложения в многофакторном патогенезе нейропатической боли. Так, габапентин является блокаторм кальциевых каналов, влияет на метаболизм тормозного медиатора ЦНС — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), уменьшает выброс возбуждающего медиатора глутамата в синаптическую щель. Благодаря этим эффектам габапентин прерывает механизмы центральной сенситизации за счет подавления гиперактивности

нейронов задних рогов спинного мозга. В Украине габапентин представлен компанией «Рихтер Гедон» под торговым названием Тебантин.ТЦА и СИОЗСН влияют на нисходящие модулирующие пути ноцицептивной системы, взаимодействуя с норадреналиновыми и серотониновыми рецепторами в ЦНС. Ламотриджин, карбамазепин, топирамат и лидокаин оказывают противоболевой эффект на периферическом уровне посредством блокады гиперэкспрессированных натриевых каналов на мембранах ноцицептивных афферентных волокон. Анальгетик местного применения капсаицин взаимодействует непосредственно с нервными окончаниями.

В заключение следует отметить, что лечение пациента с нейропатическим болевым синдромом, помимо адекватно назначенных препаратов, должно включать элементы психотерапии, физической реабилитации и социальной адаптации.



Кандидат медицинских наук Сергей Геннадиевич Сова (Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца) рассмотрел структуру неврогенных болевых синдромов, механизмы возникновения и хронизации болевых ощущений и сопутствующих симптомов, а также возможности фармакотерапии с применением препаратов первой линии.

Соматогенная (ноцицептивная) боль — физиологическое явление, носящее защитный характер. Раздражающие или повреждающие воздействия, которые угрожают целостности организма, приводят к активации афферентных ноцицептивных нейронов и ощущению боли, которая возникает после обработки болевых импульсов в высших отделах нервной системы — таламусе и коре головного мозга. Неврогенная (нейропатическая) боль не связана с определенными раздражающими стимулами, не носит защитного характера, а обусловлена повреждением структур периферической или центральной нервной системы и всегда сопровождается сенсорными расстройствами. Выделяют еще один тип боли — идиопатическую (психогенную), при которой не определяются повреждающие факторы и структурные нарушения нервной системы, а болевые жалобы отражают дисфункцию психических процессов.

Показатель распространенности нейропатической боли трудно поддается оценке, поскольку она присутствует в клинике многих заболеваний нервной системы и при других патологических состояниях. По данным G.J. Bennett (1998), в США наиболее распространенной причиной неврогенной боли является диабетическая нейропатия — зарегистрировано 600 тыс. случаев. За ней следуют постгерпетическая невралгия (500 тыс.), боль, связанная с раком (200 тыс.), травмы спинного мозга (120 тыс.), каузалгия и рефлекторная симпатическая дистрофия (100 тыс.), рассеянный склероз и фантомная боль (по 50 тыс. случаев), постинсультная боль (30 тыс.) и тригеминальная невралгия (15 тыс.). Неврогенная боль наблюдается не менее чем у 75% пациентов с сирингомиелией (Bouvie, 2005) и у 5% пациентов с травматическими повреждениями нервов (Hansson, 2005). Болевая форма полинейропатии также развивается у 25% больных с узелковым периартериитом, 10% пациентов с ревматоидным артритом, в 5% случаев системной красной волчанки (Д.Р. Штульман и соавт., 2001).

Дифференциация неврогенной боли от соматогенной проводится по ряду характерных жалоб больных и клинических признаков. На неврогенную природу боли указывают такие ее характеристики, как жгучая, колющая, стреляющая, сопутствующие локальные нарушения чувствительности – онемение, ползание мурашек, чувство жара или холода. При этом должна проследиваться причинно-следственная связь перечисленных характеристик боли с патологией нервной системы. Неврогенные болевые синдромы развиваются вследствие поражения структур, которые осуществляют проведение и обработку ноцицептивных сигналов – периферических нервов, нейронов дорсальных ганглиев, задних рогов спинного мозга, афферентных волокон типа Aδ и C, таламуса и коры головного мозга. Патология периферических отделов нервной системы нарушает механизмы генерации и проведения ноцицептивных сигналов, а поражение структур ЦНС обуславливает утрату контроля над возбудимостью ноцицептивных нейронов. Повреждение нервных волокон приводит к изменению генерации потенциалов действия и усилению афферентного ноцицептивного потока за счет гиперэкспрессии натриевых каналов на мембранах нервных волокон, появления механочувствительности волокон, повышения хемочувствительности волокон к простагландинам, цитокинам, катехоламинам, изменения фенотипа волокон, развития перекрестного возбуждения. Механизм центральной сенситизации (гиперактивации ноцицептивных нейронов) опосредован выходом в синаптическую щель глутамата, субстанции P и активацией NMDA-рецепторов на постсинаптической мембране. Стойкое повышение реактивности и возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС и хронизация болевых ощущений обусловлены феноменом деафферентационной гиперчувствительности, снижением количества опиоидных рецепторов в дорсальных рогах спинного мозга, дефицитом глицини и ГАМК-эргического торможения, трансинаптической дегенерацией нейронов. Интенсивный афферентный поток болевых импульсов приводит к избыточному выбросу глутамата, перевозбуждению нейронов и их последующей гибели, поэтому при хронической неврогенной боли можно наблюдать определенные морфологические изменения: фиброзные рубцы в дорсальном ганглии, атрофию дорсальных рогов спинного мозга.

Этиология и клинические проявления нейропатической боли разнообразны. Примерами неврогенных болевых синдромов вследствие травм периферических нервов и сплетений являются комплексный регионарный болевой синдром, авульсия плечевого сплетения, фантомно-болевой синдром. Компрессия нервов, сплетений и корешков приводит к развитию туннельных мононевропатий, плексопатий, компрессионной радикулопатии. К инфекционным нейропатиям относятся постгерпетическая невралгия, нейропатия при клещевом боррелиозе, ВИЧ-ассоциированная нейропатия. Причиной нейропатической боли может быть интоксикация мышьяком, ртутью, таллием. Отдельные нозологические формы с разнообразными вариантами течения – диабетическая и алкогольная полинейропатия. Нейропатический компонент боли присутствует при демиелинизирующих заболеваниях, таких как рассеянный склероз, сирингомиелия. Мозговой инсульт может сопровождаться таламическим болевым синдромом.

Клинические симптомы, ассоциированные с неврогенной болью, повышают вероятность ее хронизации. Это нарушения сна, аппетита, потеря массы тела, вегетативные дисфункции, снижение настроения, тревога. Хронический болевой синдром – наиболее распространенная маска депрессии. При маскированной депрессии ее аффективные проявления (тоскливое, подавленное

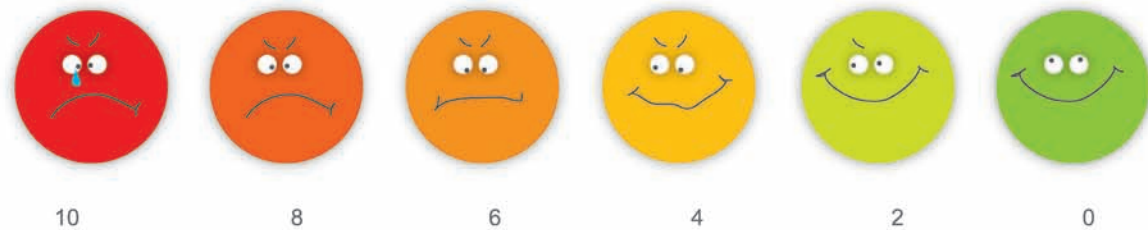
настроение, чувство угнетенности, снижение и потеря жизненных интересов) отодвигаются на второй план. В клинической картине доминируют соматические и вегетативные проявления – хроническая боль, нарушения сна, аппетита, изменение массы тела. Врачам следует знать одно правило: даже если депрессивная симптоматика не выявляется, в лечении хронической боли необходимо всегда использовать антидепрессанты.

Средствами первой линии в лечении нейропатической боли являются антидепрессанты, антиконвульсанты и местные анестетики. Фармакотерапия неврогенных болевых синдромов направлена на три уровня восприятия боли: периферический (нервные окончания и аксоны первичных ноцицептивных нейронов), центральной активации (спинной мозг) и нисходящей регуляции (головной мозг). Соответственно, купирование боли достигается за счет трех эффектов: подавления периферической

эктопической импульсации (блокады натриевых каналов на мембранах аксонов первичных ноцицептивных нейронов), снижения активности агрегатов гиперактивных нейронов в задних рогах спинного мозга (блокады потенциалзависимых кальциевых каналов на мембранах нейронов) и восстановления механизмов нисходящего торможения (стимуляции синтеза тормозных нейромедиаторов, подавления выброса глутамата, контроля активности NMDA-рецепторов). Многими из перечисленных свойств обладает антиконвульсант габапентин (Тебантин, «Рихтер Гедеон»). Этот препарат снижает активность потенциалзависимых кальциевых каналов и тормозит вход ионов кальция в нейроны; уменьшает секрецию глутамата и субстанции P в синаптическую щель; повышает порог возбудимости ноцицептивных нейронов; стимулирует синтез тормозного медиатора ГАМК за счет повышения активности глутаматдекарбоксилазы;

модулирует активность NMDA-рецепторов в ЦНС. В совокупности эти эффекты обуславливают анальгетическое, противосудорожное и анксиолитическое действие препарата. Высокая безопасность и хорошая переносимость Тебантина объясняется минимальным спектром рецепторных взаимодействий в ЦНС. Тебантин не связывается с бензодиазепиновыми, холинергическими и адренергическими рецепторами, поэтому не вызывает побочных эффектов, опосредованных активацией соответствующих нейромедиаторных систем. По критериям эффективности, безопасности и стоимости габапентин занимает прочные позиции препарата первой линии в терапии нейропатических болевых синдромов различной этиологии и является одним из самых популярных адьювантных анальгетиков за рубежом.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**



БОЛЬ ОТСТУПАЕТ



ТЕБАНТИН
габапентин

Регистрационный номер: П №016052/01



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство «Рихтер Гедеон Нрт.» в Украине
01054, г. Киев, ул. Тургеневская, 17-б.
Тел.: (044)492-99-11, (044)492-99-19.
E-mail: Ukraine@richter.kiev.ua
www.richter.com.ua