

Современные подходы к фармакотерапии нейропатической боли в спине

По материалам XIV Международной научно-практической конференции «Возрастные аспекты неврологии» (18-20 мая, г. Судак, АР Крым)

Нейропатическая боль в спине – одна из наиболее распространенных в неврологической практике – возникает при широком спектре неврологических заболеваний и является основной причиной снижения качества жизни больных при многих формах нейропатий, доминируя в их клинической картине.

Механизмы возникновения и основы патогенетической терапии нейропатической боли в спине осветил в своем докладе старший научный сотрудник отдела неврологии и клинической нейрофизиологии I Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, кандидат медицинских наук Алексей Николаевич Баринов.

– Согласно результатам недавнего исследования, проведенного Российским обществом по изучению боли с участием почти 86 тыс. пациентов, в 35% случаев боль в поясничном отделе позвоночника имеет нейропатический характер. Широкая распространенность нейропатической боли часто объясняется отсутствием в большом количестве ситуаций своевременного адекватного лечения ноцицептивной боли, которая изначально проявляется миофасциальными болевыми синдромами. Длительное течение (более трех месяцев) ноцицептивной боли приводит к ее хронизации и преобразованию в патологическую нейропатическую за счет сенситизации ноцицептивных или ноцицептивных структур спинного и головного мозга и психогенезации. Клинические проявления нейропатической боли принципиально отличаются от таковых при развитии ноцицептивной боли, и в этих случаях традиционно используемые для лечения боли в спине лекарственные средства – нестероидные противовоспалительные препараты и миорелаксанты – являются неэффективными.

Для того чтобы выяснить, какая терапия является патогенетически оправданной и наиболее эффективной в лечении нейропатической боли в спине, рассмотрим механизмы центральной сенситизации, развивающейся при радикулопатиях. Радикулопатия – это первичное нейропатическое состояние, клинические симптомы которого обусловлены в первую очередь компрессией корешка нерва. Однако корешковая боль может включать и ноцицептивный компонент, связанный с длительным хроническим воспалением, развивающимся в результате воздействия на ткани эпидурального пространства провоспалительных веществ, образующихся при повреждении межпозвоночного диска.

В основе центральной сенситизации, развивающейся при этом состоянии, лежит нарушение поляризации и деполяризации нейрональных мембран, приводящее к увеличению выделения возбуждающих нейротрансмиттеров (основным из которых является глутамат) и усилению синаптической активности. Важнейшим механизмом центральной сенситизации являются изменения, происходящие на пресинаптических мембранах первичных сенсорных нейронов и постсинаптических мембранах нейронов задних рогов спинного мозга. Активация ноцицепторов ведет к высвобождению из пресинаптических мембран глутамата, который взаимодействует с глутаматными рецепторами на постсинаптической мембране сенсорных нейронов задних рогов спинного мозга – рецепторами α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), вызывая деполяризацию мембран нейронов заднего рога и генерируя потенциал действия при повышении порога возбуждения. Глутаматные рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) связаны с кальциевыми каналами клеточных мембран, которые активируются при преходящей деполяризации и обеспечивают транспорт кальция внутрь клетки, что повышает возбудимость мембран и также

способствует развитию их стойкой деполяризации.

Центральная сенситизация представляет собой порочный круг, для компонентов которого характерно негативное взаимное влияние. Среди многочисленных звеньев сложной патофизиологической цепи центральной сенситизации выделяют также изменение активности и гибель ингибирующих интернейронов на постсинаптических мембранах, что обусловлено повышенным выделением гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – важнейшего тормозного медиатора центральной нервной системы и развитием эксайтотоксических реакций в нейронах. ГАМК-рецепторы содержат ионные каналы, регулирующие транспорт внутрь клетки ионов натрия, калия, кальция и хлора. Роль ионных каналов в регуляции нейронального возбуждения различна: натриевые каналы активируют возбуждение и проведение импульса; хлорные – подавляют быстрые потенциалы возбуждения; калиевые и кальциевые каналы также оказывают тормозящий эффект, хотя и более медленный. Кроме того, кальциевые каналы регулируют выделение нейротрансмиттеров. Снижение экспрессии ГАМК-рецепторов на постсинаптических мембранах приводит к нарушению функции ионных каналов, развитию каналопатий и нарушению процессов подавления нейрональной активности. Таким образом, воздействие на ионные каналы посредством активации или ингибирования ГАМК-рецепторов рассматривается в качестве патогенетически оправданного и эффективного способа подавления центральной сенситизации и лечения нейропатической боли в спине.

В настоящее время известны несколько путей воздействия на функции ионных каналов:

1. Использование анестетиков, антиаритмических препаратов, антиконвульсантов с целью блокады натриевых каналов. Однако эти препараты не обладают специфичностью и могут обусловить развитие ряда побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

2. Использование селективных активаторов нейрональных кальциевых каналов.

3. Использование барбитуратов и бензодиазепинов с целью активации хлорных каналов. Частое или длительное применение препаратов этих групп ведет к развитию большого количества побочных эффектов и жесткой зависимости от них.

4. Использование миорелаксантов (например, баклофена) и габапентиноидов с целью активации кальциевых каналов.

Следует отметить, что тормозящее влияние на метаболотропные ГАМК_B-рецепторы, воздействующие на кальциевые каналы, обеспечивает более медленный и одновременно более безопасный обезболивающий эффект, что в ряде ситуаций позволяет рассматривать этот путь как наиболее оптимальный в лечении нейропатической боли в спине.

Особый интерес среди представителей группы габапентиноидов представляет противосудорожный препарат габапентин, который является препаратом первой линии терапии нейропатической боли,

согласно современным европейским рекомендациям, и широко используется в клинической практике. Препарат Габагамма® (действующее вещество габапентин 100 мг, 300 мг и 400 мг), структурно близкий к ГАМК-нейротрансмиттеру, участвующему в передаче и модуляции боли, эффективно снижает выраженность болевого синдрома при различных клинических вариантах нейропатической боли (диабетическая полиневропатия, постгерпетическая невралгия, комплексный регионарный болевой синдром, постинсультные и фантомные боли и т.д.). При этом частота возникновения и выраженность побочных эффектов, характерных для антиконвульсантов (тошнота, головокружение, сонливость, тремор, нистагм, сухость во рту), при применении Габагаммы значительно ниже, что обуславливает сохранение высокого качества жизни пациентов.

Клеточные механизмы фармакологического действия габапентина недостаточно изучены, однако экспериментальные и клинические данные, накопленные при изучении свойств этого препарата, свидетельствуют о наличии у него следующих свойств:

- подавление транспорта ионов кальция внутрь клетки;
- повышение порога деполяризации мембран и их стабилизация;
- снижение глутаматзависимой гибели нейронов путем подавления синтеза глутамата;

- увеличение синтеза ГАМК, повышение ее концентрации в центральной нервной системе и как следствие – блокада боли на спинальном уровне;

- подавление высвобождения возбуждающих нейромедиаторов.

Предполагается, что центральный анальгетический эффект габапентина обусловлен его взаимодействием со специфическими $\alpha_2\beta_2$ -субъединицами кальциевых каналов, что приводит к снижению потенциала действия мембран аксонов. Установлено, что габапентин повышает концентрацию ГАМК в нейрональной цитоплазме и увеличивает содержание серотонина в плазме крови.

Таким образом, габапентин является важным компонентом лечения нейропатического болевого синдрома в качестве базовой терапии и в комбинации с другими препаратами.

При назначении габапентина следует помнить о такой особенности препарата, как снижение биодоступности по мере увеличения дозы, которая обуславливает необходимость его введения в соответствии с мелкой линейкой дозирования. Начальная доза Габагаммы составляет 300 мг/сут с последующим титрованием до 1800 мг/сут. Наличие трех дозировок препарата Габагамма® – 100 мг, 300 мг и 400 мг – позволяет более точно титровать дозу с учетом индивидуальных особенностей пациентов и обеспечивать эффективное купирование боли в ночное время с помощью приема препарата в дозе 400 мг без риска возникновения сонливости в утренние часы, которая, в частности, может наблюдаться при удвоении разовой начальной дозы. В течение дня на первом



А.Н. Баринов

этапе лечения осуществляется двукратный прием Габагамма в дозе 300 мг. Наличие дозировки 400 мг у препарата Габагамма также позволяет оптимизировать начало терапии у пациентов с избыточным весом или высоким ростом, у которых доза 300 мг может оказаться недостаточно эффективной. Габагамму в дозе 100 мг целесообразно использовать:

- при тирании дозы габапентина, например: 400 мг + 100 мг = 500 мг, что снижает риск возникновения побочных эффектов, которые могли возникнуть на 600 мг габапентина;

- у пациентов с пониженным питанием;
- у пожилых пациентов.

При ведении пациентов с нейропатической болью в спине следует помнить, что снижение выраженности болевого синдрома является при этом не единственной целью. Важной задачей лечения таких больных является устранение причины возникновения боли и восстановление функции поврежденного нерва, что возможно только при проведении патогенетической терапии и использовании комплексного дифференцированного подхода к проведению терапии. Так, при миофасциальном/фасеточном синдроме продемонстрирована высокая эффективность лечебной блокады с помощью глюкокортикоидов и радиочастотной денервации; при дискогенной радикулопатии – чрескожной декомпрессии диска (лазерной валоризации, холодноплазменной абляции), эндоскопической микродискэктомии, термoplastики диска, эпидурального введения кортикостероидов.

Одним из важных аспектов комбинированной медикаментозной терапии нейропатической боли является использование нейротропного комплекса витаминов В₁, В₆ и В₁₂ – препарата Мильгамма® (инъекции). Патогенетическая роль этого витаминного комплекса, произведенного в Германии, в лечении нейропатической боли определяется одновременным благоприятным воздействием на поврежденный нерв в нескольких направлениях. Так, витамин В₁ (тиамин) обеспечивает улучшение проведения нервного импульса за счет активации аксонального транспорта и модуляцию нервно-мышечной передачи в Н-холинорецепторах; витамин В₆ (пиридоксин) оказывает анальгетическое действие и улучшает синаптическую передачу импульсов, участвуя в синтезе нейротрансмиттеров; витамин В₁₂ (цианкобаламин) обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки нерва, что способствует ее восстановлению. Необходимо отметить, что регенеративные свойства тиамин, пиридоксин и цианкобаламин основаны на фармакологических эффектах их высоких доз. На первом этапе лечения Мильгамма® назначается в дозе 2 мл (100 мг тиамин, 100 мг пиридоксин и 1000 мг цианкобаламина) внутримышечно в течение 10 дней с дальнейшим переходом на прием препарата в форме таблеток (1 таблетка Мильгаммы содержит 100 мг бенфотиамин и 100 мг пиридоксин) на протяжении 2-4 недель в легких случаях и продолжением приема до 2-3 месяцев – в тяжелых.

Подготовила Наталья Очеретяная

37