

БАРАНЦЕВИЧ Е.Р., ЖИВОЛУПОВ С.А., САМАРЦЕВ И.Н.

ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ БОЛЕЗНЬ-МОДИФИЦИРУЮЩЕЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ В НЕВРОЛОГИИ

Кафедра неврологии и мануальной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, г. Санкт-Петербург.

Хронические болевые синдромы (ХБС) занимают одно из центральных мест в структуре клинического симптомокомплекса различных заболеваний и травм нервной системы. Современная доктрина обезболивающей терапии построена на данных фундаментальных исследований, посвященных нейрофизиологическим механизмам боли, и направлена на необходимость формирования болезнь-модифицирующих лечебных комплексов. В связи с этим оптимизация медицинской помощи больным с ХБС подразумевает углубленный топико-нозологический анализ боли с использованием новейших диагностических комплексов. Значительную долю среди медицинских препаратов, предназначенных для фармакотерапии ХБС, занимают нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Основным различием между НПВС является их безопасность (осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистые осложнения). Ацеклофенак – препарат с умеренной селективностью в отношении ЦОГ2, что делает его использование целесообразным в неврологической практике. В настоящем обзоре приведены основные данные, касающиеся механизмов хронизации боли и предпосылок для рационального комбинирования лекарственных средств из различных фармакологических групп.

Ключевые слова: хроническая боль, ноцицептивная афферентация, нестероидные противовоспалительные средства, ацеклофенак (аленталь).

Контакты: Сергей Анатольевич Живолупов: peroslava@yandex.ru

Barantsevich E.R., Zhivolupov S.A., Samartsev I.N.

Priorities in formation disease-modifying treatment of chronic pain syndromes in neurology

Department of Neurology and Manual Medicine GBOU VPO PSPbGMU behalf I.P. Pavlova Russian Ministry of Health, Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy, St. Petersburg.

Chronic pain syndromes (CPS) occupy a central place in the structure of the clinical symptom of various diseases and injuries of the nervous system. The modern doctrine of pain

therapy is based on fundamental research information dedicated neurophysiological mechanisms of pain and focused on the need to create a disease - modifying therapeutic complexes. In this regard, optimization of medical care to patients with CPS involves an in-depth analysis of a topic - nosological pain using the latest diagnostic systems. A significant proportion of medicines intended for the pharmacotherapy of CPS, take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The main difference between NSAIDs is their safety (complications of the gastrointestinal tract and cardiovascular complications). Aceclofenac - a drug with moderate selectivity TSOG2 , making its use desirable in neurologic practice. This review presents the basic guidelines for the mechanisms of chronic pain and the prerequisites for a rational combination of drugs from different pharmacological groups.

Keywords: chronic pain , nociceptive afferent impulses, non-steroidal anti-inflammatory drugs, aceclofenac (alental) .

Contacts: Sergey Zhivolupov: peroslava@yandex.ru

Боль – один из самых трудно интерпретируемых клинических феноменов, встречающихся в медицинской практике. Даже определение боли — «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [1], предложенное Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) в 1994 г., не может быть основополагающим для практикующего врача потому, что оно не дает ему ключ к правильному истолкованию болевого ощущения в рамках конкретных нозологических форм, которые являются обязательным ориентиром для эффективной помощи пострадавшим; поскольку лечить целесообразно по принципу причинно-следственной обусловленности не боль, а заболевание, приведшее к ее возникновению.

На кафедре нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова с 2009 года в научной и практической деятельности используется следующее определение: «боль — мультисистемная реакция организма, протекающая в рамках физиологических (защитный рефлекс) или патофизиологических (один из синдромов какого-либо заболевания) процессов и направленная на восстановление гомеостаза или реализацию патологической доминанты». Как следует из него, необходимо различать физиологическую (сигнальную - «спасительную» от жизненно опасных повреждений организма; это, как правило, острая боль) и патологическую (это преимущественно хроническая боль, дестабилизирующая организм) [2].

В связи с этим у врача, анализирующего конкретную клиническую ситуацию, в которой присутствует или доминирует болевой синдром, возникает необходимость в проведение дифференциально-диагностических исследований, что позволит избежать

врачебных ошибок. Например таких, как следующая: в чувашском Ядрине проводится расследование по факту гибели в больнице 31-летнего пациента; ему 27 октября 2014 был поставлен неверный диагноз - фельдшер «скорой помощи» посчитал, что у больного растяжение связок плечевого сустава (мужчине стало плохо вечером во время тренировки в тренажерном зале физкультурно-спортивного комплекса), в то время как патологоанатом выдал заключение о смерти из-за инфаркта миокарда. При этом, как полагает следствие, персонал «скорой» своевременно не сделал больному электрокардиограмму, хотя это предусмотрено стандартом скорой медицинской помощи и соответствующее оборудование было. «В результате не было назначено лечение, адекватное заболеванию. В итоге мужчина через два часа скончался в лечебном учреждении из-за инфаркта миокарда» [<http://pravdapfo.ru/news/zhitel-yadrina-umer-iz-za-nepravilnogo>].

Именно поэтому особую актуальность приобретает проблема систематизации болевых синдромов для формирования их универсальной классификации на основе нейрофизиологического анализа болевого трафика. В то время, как разделение болевых синдромов на ноцицептивные, невропатические, психогенные и смешанные упрощает диагностический алгоритм и «уводит» клинициста от необходимости топической диагностики заболевания, вызвавшего возникновение болевого феномена. Поэтому в соответствии с требованиями классической неврологии ХБС подлежат стандартному клиническому анализу, который позволяет осуществлять топическую и нозологическую диагностику также, как и для других неврологических синдромов (табл.1). Тем более, что болевые синдромы отличаются крайним разнообразием и сугубо индивидуальны, что предполагает учитывать не только локализацию боли и предполагаемый уровень поражения нервной системы, но также психоэмоциональный компонент. Так же как страх вынуждает человека обороняться или спастись бегством, боль сигнализирует о необходимости что-то предпринять для прекращения контакта с вредоносным объектом, а затем, за счет своего интегрирующего действия, запускает компенсаторные реакции, если уже произошло повреждение какой-либо части тела. Нечувствительность к боли, как правило, признак какого-либо заболевания (например, сирингомиелия) и приводит к частым серьезным травмам, а нередко и к гибели [2].

В структуре ХБС преобладают дорсопатии (78%); на втором месте по частоте встречаемости находятся дисметаболические полиневропатии (алкогольные, диабетические др.) - 10%; на третьем - моно- и мультиневропатии, вызванные инфекционными заболеваниями (постгерпетическая невропатия и др.) и травмами периферической нервной системы - 8%; на четвертом месте боли, обусловленные заболеваниями ЦНС (последствия острых нарушений мозгового кровообращения, сирингомиелия и др.) и травмами головного и

спинного мозга - 4%. Только в США хроническая боль затрагивает около 30 % населения и оценивается в 650 млрд долларов в год в медицинских расходах и потерянной производительности [3].

ХБС, невзирая на разные этиологические факторы и уровень повреждения, во многом схожи и характеризуются продолжительной спонтанной (стимулонеиндепендеинтой) болью в области измененной тактильной, температурной и болевой чувствительности, и стимулоиндепендеинтой болезненными проявлениями - гиперпатией, гипералгезией, аллодинией, а также трофическими расстройствами. Стимулонеиндепендеинтая боль может быть постоянной или пароксизмальной. Характер болевых ощущений в каждом конкретном случае может различаться и включать стреляющую боль, сдавливающую, сжимающую или жгучую боль. Эпизодическая пароксизмальная боль длится несколько секунд и часто похожа на "удар током"; наиболее типичным примером пароксизмальной боли являются боли у пациентов с невралгией тройничного нерва. Другой тип боли (стимулоиндепендеинтая) вызывается движением, прикосновением, теплом или холодом; и может проявляться в парадоксальной форме, например "обжигающий лед" при комплексном регионарном болевом синдроме [2].

Преобладание болей периферического генеза в структуре хронических БС косвенно указывает на ведущую роль сегментарного аппарата спинного мозга в патогенезе болевых синдромов и согласуется с основными положениями теории воротного контроля боли. Тем не менее, идентификация патофизиологических механизмов боли в каждом конкретном случае крайне затруднительна. Поэтому целесообразно во врачебной практике использовать клиническо-функциональные критерии (локализация, характер, продолжительность, сопутствующие симптомы) для дифференциации болевых синдромов с целью совершенствования тактики патогенетической терапии (таб. 2).

Различают следующие ХБС в неврологии: корешковые, костно-мышечные, миофасциальные, спинальные, таламические, невропатические и головные. Ведущую роль в их инициации ХБС играют воспалительные механизмы, являющиеся реакцией на повреждение тканей и сопровождающиеся нейрогенным воспалением в результате высвобождения сенсублизирующих воспалительных веществ (например, простагландинов, брадикинина), которые снижают болевые пороги ноцицепторов воспаленной ткани, тем самым увеличивая нейрональную болевую активность. Эти патофизиологические механизмы инициируются в течение нескольких минут, но могут сохраняться от нескольких часов до нескольких дней. Изменения тканей после воспаления являются обратимыми, если происходит разрешение воспалительного процесса и снижается периферическая сенситизация. При хроническом воспалении, ноцицептивная импульсация сохраняется длительный период [3].

Первичный анализ болевой импульсации происходит в спинном мозге (рис. 1). Нейроны спинного мозга представляют собой «модуль первичного рефлекторного анализа» ноцицептивной импульсации, где, с одной стороны, возникает двигательная, висцеральная и вазомоторная реакции на боль, а с другой стороны, формируются восходящие пути болевой импульсации. Этот модуль имеет особенности строения, связанные с тем, что моносинаптические контакты с первичными афферентами имеют нейроны только 1—3 пластин, тогда как нейроны последующих слоев получают импульсацию уже после данного переключения. Часть спинномозговых нейронов активируется только сенсорными стимулами, другая сенсорными и ноцицептивными, третья — преимущественно ноцицептивными, причем последние проецируются только в спиноталамический путь, а другие - в спинноталамический и спинноцervикальный пути. В связи с этим ноцицептивные нейроны подразделяются на специфические, реагирующие только на ноцицептивные раздражители, и, так называемые, широко динамичные нейроны, составляющие треть всех нейронов, реагирующие также на низкопороговые механические стимулы, но максимально - на ноцицептивные раздражители [1, 2].

Далее ноцицептивная афферентация проецируется в головной мозг по функционально различным системам. Одна из них является традиционным боковым спиноталамическим трактом, состоящим из миелинизированных быстропроводящих толстых волокон, активация которых обеспечивает ощущение острой боли. Волокна «быстрого» пути имеют относительно небольшое число коллатералей, и приблизительно 30% из них заканчиваются моносинаптически в таламусе. Эта система позволяет точно различать, где и в какой момент времени произошло повреждение, насколько оно опасно для организма. Другая система формирует «медленный» путь болевой импульсации и называется мультисинаптической восходящей или спиноретикулодизэнцефальной и состоит из безмиелиновых медленно проводящих волокон, при возбуждении которых возникает разлитая ноющая боль. Эта система отличается диффузностью, большим количеством синапсов и коллатералей к различным образованиям спинного мозга и ствола головного мозга (к ретикулярной формации, к клеткам и центрам продолговатого и среднего мозга, моста, серому веществу около сильвиева водопровода, гипоталамусу и таламусу). Одни волокна образуют синапсы на нейронах, связанных с гипоталамусом и миндалиной в лимбической системе, другие на клетках диффузных нервных сетей, соединенных с многочисленными образованиями головного мозга [1, 2, 3].

Обе вышеуказанные системы имеют различные проекционные зоны в таламусе - конечной станции переключения болевой импульсации. «Быстрый» путь заканчивается в релейных нейронах так называемого вентробазального комплекса, а «медленный» - в

интраламнарном и медиальном ядрах. Волокна вентробазального комплекса заканчиваются в постцентральной извилине, островковой коре (теменная доля) и височной доле, где происходит определение локализации боли, оценка ее типа и вероятной причины. Данная болевая регистрация имеет незначительный эмоциональный компонент и названа «первичной болью» острого повреждения, которая предшествует тревожно ожидаемой «вторичной боли», имеющей значительную эмоциональную окраску. В островковой коре устанавливается локализация, тип и вероятная причина боли; а теменная доля обеспечивает мнемонический анализ для определения: является ли данная боль новой или повторением предыдущего болевого опыта в подобных обстоятельствах [3, 4].

Спиноретикулоэнцефальный путь, переключаясь в таламусе, заканчивается в лимбической системе и лобных долях. Центр лимбической системы - гипоталамус, имеющий четко организованную систему выходных волокон к исполнительным механизмам вегетативной системы, формирует вегетативные болевые комплексы и эмоционально-мотивационное поведение. Кроме гипоталамуса в данную систему входит гиппокамп, миндалевидный комплекс, лимбическая кора, передняя группа ядер таламуса, дорсомедиальное таламическое ядро, а также прозрачная перегородка. Поэтому ноцицептивное возбуждение лимбической системы формирует сознательно переживаемую боль от умеренно сильной до агонирующей и вызывает системные висцеральные реакции (тошноту, рвоту, непроизвольное испражнение или мочеиспускание и др.) [2, 4].

Участие кортикальных ассоциативных связей в болевой активации лимбической системы позволяет сознательно регулировать эмоциональную оценку внешних стимулов и центральную сенситизацию. С другой стороны лобные доли, особенно префронтальная кора, генерируют предупреждающую тревогу и страх в отношении возможного повторения боли. Поэтому больные, перенесшие фронтальную лоботомию, редко жалуются на сильную боль или просят дать им болеутоляющее средство. Причем экспериментальные исследования ученых из Оксфордского университета показали, что новорожденные дети реагируют на боль также как и взрослые, только их болевые ощущения намного сильнее: 18 из 20 областей головного мозга, активировавшихся у взрослых при болевой стимуляции, были также активны у младенцев [4].

При заболеваниях периферических и центральных образований нервной системы (наследственных - например, болезнь Фабри; метаболических – например, болевые формы диабетических полиневропатий; травматических; сосудистых – например, постинсультные таламические боли; неопластических; иммунологических – например, синдром Гиенна-Барре; инфекционных – например, при нейроборрелиозе; токсических и др.) происходят следующие типовые патофизиологические изменения: активация "молчащих" ноцицепторов; ускорение

синтеза мембранных каналов в ноцицептивных нейронах, расположенных в ганглиях заднего корешка; увеличение количества внутримембранных Na^+ -каналов на протяжении поврежденного нервного волокна, что способствует развитию центральной сенситизации вследствие усиления афферентной периферической импульсации и спрутинга симпатических эфферентов, которые формируют синаптическую сеть вокруг тел нейронов, увеличивая свое влияния на ноцицепторы, тем самым, вызывая развитие нейрогенного воспаления и усиление болевого импульса. В свою очередь, спрутинг центральных терминалей неноцицептивных нейронов (А- β -аксоны), локализованных в ганглиях заднего корешка, способствует высвобождению аллогенных веществ в заднем роге спинного мозга, что проявляется гипералгезией и аллодинией (рис. 2).

Однако восприятие боли, как и большинство аспектов деятельности мозга, носит достаточно сложный и индивидуальный характер. Оно различно у разных людей; у одного и того же человека в зависимости от времени, поскольку болевое ощущение зависит отчасти от физиологического состояния организма и прошлого опыта; от того, какие культурные традиции человек перенял у окружающих и членов своей семьи, от значения, которое человек придает воздействию, вызывающему боль, а также от расовых и психологических факторов, таких как тревожность, внушаемость и т.д. Этнические группы, проживающие в северных регионах планеты, легче переносят боль по сравнению с южанами [1].

У животных отношение к боли тоже может видоизменяться, например, в результате тренировки. В серии опытов И.П. Павлов обнаружил, что собаки, постоянно получавшие пищу сразу после удара электрическим током, переставали проявлять признаки ощущаемой боли по мере выработки условного рефлекса. G.K. Beecher (1959), изучавший восприятие боли во время Второй мировой войны, обнаружил, что солдатам, раненым в бою, значительно реже требовался морфин, чем гражданским лицам в послеоперационном периоде так, как раненый солдат испытывал облегчение, благодарность судьбе и даже эйфорию за то, что ему удалось уйти живым с поля боя. Даже простое внушение может изменить восприятие боли. Если испытуемым давать в качестве обезболивающего средства плацебо, у некоторых людей боль действительно уменьшится. Другим примером является значительное повышение толерантности к боли под влиянием гипноза [2].

В основе вышеуказанных феноменов подавления боли лежат определенные физиологические (биохимические) механизмы, которые являются элементами антиноцицептивной системы. Главной теорией механизма регуляции болевой чувствительности является теория «воротного контроля», предложенная R. Melzack, P.D. Wall (1965,1980), смысл которой заключается в том, что на уровне нейронов заднего рога спинного мозга болевая импульсация, идущая по первичным афферентам, может тормозиться или

амплифицироваться на основе механизма пресинаптического торможения или облегчения. В 1998 году Р. Мелзак предложил нейроматриксную теорию боли, согласно которой болевое ощущение формируется паттерном нервных импульсов в нейрональных цепях ЦНС (преимущественно в лимбической системе). Нейроматрикс представляет собой обширную сеть нейронов, образующих функциональные ассоциации таламуса и коры, коры и лимбической системы. Нейронные петли дивергируют, т.е. расходятся в пространстве и формируют три основных компонента нейроматрикса - "нейромодули", в которых ведётся одновременная параллельная обработка афферентных импульсов по трём главным психологическим компонентам болевого ощущения: сенсорно-дискриминативному, аффективно-мотивационному и оценочно-познавательному. При сбоях в работе антиноцицептивной системы формируются идиопатические БС такие, как миофасциальный болевой синдром [2].

Деятельность антиноцицептивной системы опосредуется различными нейрхимическими механизмами. Среди них ведущую роль играет опиоидная регуляция болевой чувствительности. Эндогенная опиоидная система имеет два механизма влияния на опиатные рецепторы: через активацию гипоталамических эндорфинов с последующим выделением гипофизарных эндорфинов и системным их влиянием через кровь и спинномозговую жидкость и через активацию терминалей, содержащих энкефалины и эндорфины, непосредственно на опиатные рецепторы. Эндогенные опиоиды, а также морфин и морфиноподобные вещества при системном введении угнетают действие аллогенных веществ типа брадикинина и простагландинов уже на уровне периферических ноцицепторов. Увеличение их концентрации в области переключательных станций ноцицептивной импульсации, в частности, в области заднего рога спинного мозга, вызывает снижение активности С-волокон, угнетает спонтанную и вызванную активность нейронов в ответ на ноцицептивную импульсацию, формируя состояние аналгезии. При этом угнетается выделение вещества Р-модулятора, усиливающего возбуждение ноцицептивных интернейронов [1, 2].

Кроме опиоидов, обезболивающим эффектом обладают нейротензин, окситоцин, ангиотензин, серотонин. Нейротензин локализуется преимущественно в студенистом веществе, вентральной покрывке и парабрахияльных ядрах, оказывая как окситоцин и ангиотензин угнетающее влияние на нейроны заднего рога. Большинство нейронов ядер шва является серотонинергическими, поэтому при их активации происходит выделение серотонина в терминалях волокон нисходящего пути, идущего через дорсолатеральный канатик к нейронам заднего рога спинного мозга, что приводит к повышению порога

ноцицепции. Выключение серотонинергического механизма приводит к гипералгезии вплоть до появления спонтанных болевых ощущений [2].

Помимо вышеуказанных механизмов, имеется самостоятельный эндогенный адренергический механизм антиноцицепции - активация отрицательных эмоциогенных зон мозга, имеющий приспособительное значение, так как позволяет организму в стрессовых ситуациях пренебрегать воздействием ноцицептивных раздражителей и, тем самым, бороться за сохранение жизни: при эмоциях страха - спастись бегством, при эмоциях гнева – агрессией [4].

Совокупность влияний антиноцицептивных механизмов определяется сложной их интеграцией, как синергичной, так и антагонистичной, на различных уровнях ЦНС. Опиоидный и серотонинергический механизмы находятся в синергических отношениях, свидетельствующих о тесных взаимосвязях между гипоталамусом, центральным серым околосинаптическим веществом и ядрами шва. Более сложные взаимосвязи обнаружены между опиоидным, серотонинергическим и катехоламинным механизмами, так как действие последнего на болевую импульсацию может быть разнонаправленным (рис. 3).

В связи с этим большинство болевых синдромов, независимо от причины возникновения имеет ряд общих признаков, которые включают: усиление боли при действии слабых раздражителей, распространение боли за пределы «пострадавшей территории» («болевое облако»), сохранение боли после прекращения действия раздражителя и увеличение интенсивности боли при повторяющихся раздражениях (феномен взвинчивания). Вышеуказанные клинко-патологические проявления БС отражают периферическую и центральную сенситизацию, основанную на повышении нейрональной активности. Несмотря на то, что центральная сенситизация зависит от периферической ноцицептивной афферентации, она может стать самостоятельной после формирования застойных очагов возбуждения в ЦНС (маладаптивная нейропластичность) [2].

Однако некоторые виды боли имеют специфические механизмы формирования; так стреляющая пароксизмальная боль (например, при невралгии тройничного нерва) обусловлена эктопическими разрядами, генерируемыми поврежденными нервными волокнами. Возникновение эктопических разрядов связано с повышенной плотностью каналов для ионов Na^+ в поврежденном нерве и, следовательно, использование блокаторов ионных каналов (карбамазепин, нейромидин), стабилизирующих возбудимые мембраны, оправданно при данной симптоматике. Причиной возникновения постоянной жгучей боли является нарушения центрального торможения ноцицептивных нейронов, опосредуемого как спинальными, так и супраспинальными механизмами. В спинном мозге контроль за возбудимостью ноцицептивных нейронов осуществляют – ГАМК и глицин. Нисходящее

супраспинальное торможение реализуется серотонин-, норадреналин- и опиоидергическими нейротрансмиттерными системами. В связи с этим, назначение трициклических антидепрессантов, блокирующих обратный захват серотонина и норадреналина будет эффективно подавлять жгучую постоянную боль. Аналогичный результат отмечается и у габапентина, который увеличивает синтез и концентрацию ГАМК в спинном мозге. Парастезия и дизестезия также во многом обусловлены эктопическими разрядами в поврежденных нервных волокнах. И, следовательно, назначение мексилетина - блокатора натриевых каналов будет вполне оправданным [4].

Механическая аллодиния является частым симптомом у неврологических пациентов. Главным механизмом развития аллодинии является нарушение ГАМК- и глицинергического торможения ноцицептивных нейронов в дорзальных рогах спинного мозга с одновременным усилением NMDA-опосредованного возбуждения. Поэтому использование препаратов, усиливающих ГАМК-ергическое торможение (габапентин) и подавляющих активность NMDA-рецепторов (кетамин), демонстрирует высокую эффективность при устранении аллодинии. Вторичная гипералгезия (снижение порогов болевой чувствительности вне зоны повреждения) возникает в результате центральной сенситизации ноцицептивных нейронов из-за усиления ноцицептивного афферентного потока и, следовательно, торможение эктопических разрядов при помощи локального введения местных анестетиков является вполне обоснованным [5].

Учитывая гетерогенность БС, обследование пациентов с болью наряду с бальными оценками интенсивности болевого ощущения (опросник DN4, болевая шкала LANSS, шкала NTSS9 и др.) обязательно включает в себя исследование тактильной, вибрационной, температурной и болевой чувствительности, а также проведение всего диагностического комплекса, предписанного для предполагаемого заболевания [2].

С учетом всего вышесказанного, купирование боли (клинически значимым уровнем снижения боли является её уменьшение как минимум на 30%) практически всегда представляет значительные трудности как для пострадавшего, так и для медицинского персонала, поскольку интенсивность болевого синдрома зависит от большого числа взаимосвязанных факторов. В соответствии с пунктом 4 части 5 статьи 19 Федерального закона от 21.11.2011 N.323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», пациент в нашей стране «имеет право на облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, доступными методами и лекарственными препаратами». По рекомендации ВОЗ (и так принято во всем мире), человек, испытывающий нестерпимую боль, должен быть обезболен в течение двух-трех часов вне зависимости от времени суток, дня недели, диагноза, возраста и прочих факторов

[http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_on_pain/en/]. В России, находящейся по шкале доступности обезболивания на 38-м из 42-х мест в Европе, у пациента или его родственников на борьбу за право быть обезболенным уходит до трех суток, а у ребенка — до 12 дней (это если не попасть в праздники). В связи с этим оптимизация медицинской помощи пострадавшим с БС нуждается в решении организационных вопросов. Так по приказу департамента здравоохранения Москвы выписывать из стационара домой пациентов с болевым синдромом больницы не имеют права. Но московскому приказу не подчиняются федеральные клиники, находящиеся в столице; а в регионах такого приказа вообще нет и людей с болью выписывают без обезболивающих сплошь и рядом [2].

Кроме того, лечение боли необходимо рассматривать в аспекте неотложной помощи и проведения профилактики. Ситуация осложняется тем, что на сегодняшний день фармацевтический рынок перенасыщен препаратами, претендующими на роль «идеальных убийц боли». Поэтому только критический анализ терапевтических возможностей и рисков от использования того или иного лечебного средства с точки зрения точек его приложения к болевому трафику может упорядочить спонтанный выбор лекарств и будет адекватным противовесом рекламно-инициируемой мотивации.

Линейка обезболивающих средств представлена следующими группами препаратов.

Наркотические анальгетики оказывают угнетающее действие на ЦНС, не сопровождающееся нарушением сознания или расстройством чувствительности. Типичным представителем данной группы является морфин, анальгезирующее действие которого обусловлено активацией энкефалинергических нейронов на уровне желатинозной субстанции нисходящего корешка тройничного нерва, задних рогов спинного мозга, в антиноцицептивной системе ствола головного мозга и гипоталамических образований. Анальгезирующим эффектом обладает омнопон (пантопон), представляющий смесь алкалоидов опия. Некоторые наркотические анальгетики морфинного ряда (трамадол, кодеин, гидрокодон и др.) достаточно эффективны в отличие от морфина при приеме внутрь. К наркотическим агонистам относятся также: промедол (тримеперидин), фентанил (сентонил) и препараты группы метадона. Промедол в 2—4 раза слабее, чем морфин, по анальгезирующему действию, но вызывает существенно меньше побочных явлений, действует 3—4 часа. Фентанил (дюрогезик) в 100—400 раз эффективнее морфина, но его анальгезирующее действие продолжается 20—30 минут.

Одно из главных осложнений при применении наркотических анальгетиков — развитие толерантности (снижение эффекта) и зависимости (привыкания), которые могут появиться уже в первые дни при повторном введении препаратов.

Частичные наркотические агонисты (средства со смешанными свойствами агонистов и антагонистов опиатных рецепторов) разделяют на морфиноподобные и налорфиноподобные. Морфиноподобные (пропирам, профадол, бупренорфин) при парентеральном введении действуют в 20—30 раз сильнее, а при приеме внутрь (сублингвально) - в 10 раз сильнее морфия, толерантность и привыкание к ним очень низкие, но эти препараты пока не получили широкого распространения. Болеутоляющее действие налорфиноподобных агонистов (пентазоцина, нальбуфина, буторфанола) продолжительнее, чем у агонистов, побочные действия выражены меньше, реже развивается толерантность и физическая зависимость [11].

В России наркотические средства используются главным образом для купирования боли у онкологических больных или в виде комбинированных лекарственных средств (залдиар – аналог виколина) [6, 7].

Нестероидные противовоспалительные средства представляют собой обширную и разнообразную по химическому строению группу лекарственных препаратов, широко применяющихся в неврологической практике для лечения болевых синдромов. Более 30 млн человек в мире ежедневно принимают НПВП, причем 40% этих пациентов в возрасте старше 60 лет; по данным ВОЗ по массовости применения они занимают второе место после антибиотиков [8].

Эффективность НПВС обусловлена их способностью:

1. Осуществлять цитопротекцию, уменьшать проницаемость капилляров, ограничивающую воспалительный отек;
2. Угнетать синтез или инактивировать медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, брадикинин, лимфокины, простагландины, факторы комплемента и другие);
3. Тормозить пролиферативную фазу воспаления за счет цитостатического действия;
4. Подавлять болевую афферентацию в спинном мозге;
5. Ингибировать гемокоагуляцию.

НПВС разделяют на четыре группы (причем деление на «преимущественные» и «специфические» ингибиторы ЦОГ-2 является условным):

- селективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы аспирина);
- неселективные ингибиторы ЦОГ (большинство «стандартных» НПВС);
- преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, ацеклофенак);
- специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) [8].

В соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению болевых синдромов НПВС обладают сопоставимым обезболивающим действием не зависимо от принадлежности к той или иной группе, а выбор препарата определяется рисками его побочного действия (у неселективных – это в основном поражение ЖКТ и печени, а у селективных – сердечно-

сосудистые осложнения). По данным одного из последних метаанализов [9], в который были включены в общей сложности 58556 пациентов и рассмотрены 23 точки, связанные с семью различными НПВС или парацетамолом с определенной суточной дозой введения или плацебо, среди предельных утвержденных суточных доз диклофенак 150мг/сут (ES -0,57, 95 % доверительный интервал от -0,69 до -0,46) и эторикокиб 60 мг/сут (ES -0,58, от -0,73 до -0,43) можно было с наибольшей вероятностью считать лучшим видом лечения, оба с вероятностью 100 % достижения минимального клинически важного различия.

Однако, с одной стороны, вследствие недавнего «кризиса коксибов» медицинская общественность с большой настороженностью относится к высокоселективным ЦОГ2-ингибиторам. С другой стороны, диклофенак - в прошлом «золотой стандарт анальгетической терапии» (так его называли в 80-х годах и начале 90-х годов прошлого века), к сожалению, уже не соответствует высоким требованиям по безопасному использованию НПВС. Так в России именно с диклофенаком связано наибольшее число осложнений со стороны ЖКТ; а по данным метаанализа Р. McGettigan и D. Henry, включившего 184946 больных с кардиоваскулярными осложнениями, риск инфаркта миокарда при использовании диклофенака увеличивался примерно на 40% (ОШ 1,4) [8]. В популяционном исследовании E. Fosbol и соавт. [8] диклофенак демонстрировал наибольший среди НПВС риск инфаркта, инсульта и кардиоваскулярной смертности. Данное обстоятельство инициировало Письмо Министерства здравоохранения РФ от 17 сентября 2013г. №20-2/10/2-6995 «О необходимости внесения изменений в инструкции по применению лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества диклофенак для системного применения», в котором указывалось, что использование диклофенака для системного применения противопоказано пациентам с повышенным риском артериальных тромбозов и тромбоземболии, хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических артерий и цереброваскулярными заболеваниями.

В связи с этим более привлекательным выглядит ближайший «родственник» диклофенака – ацеклофенак, производное фенилацетиловой кислоты. По данным S. Saraf [8], соотношение ингибирующих концентраций ЦОГ1/ЦОГ2 для ацеклофенака составляет 26, поэтому он может считаться более селективным в отношении ЦОГ2, чем целекоксиб и нимесулид, у которых это соотношение составляет 7. Кроме этого ацеклофенак оказывает влияние на синтез важнейших цитокинов, таких как интерлейкин 1 (ИЛ1) и фактор некроза опухоли α (ФНО α); подавляет процесс ИЛ1-ассоциированной активации металлопротеиназ, что является одной из причин положительного воздействия ацеклофенака на синтез протеогликанов суставного хряща. Данное свойство относится к числу преимуществ ацеклофенака перед другими НПВС и является веским доводом в пользу его применения у

больных с дорсопатиями. Не случайно по данным на 2004 г. во всем мире лечение этим препаратом получило более 75 млн пациентов; в нашей стране широко используется ацеклофенак, известный под торговой маркой «Аленталь».

В частности, М. Schattenkirchner и К. Milachowski [8] сравнивали действие ацеклофенака 200 мг/сут и диклофенака 150 мг/сут у 227 больных с острой люмбагией и выявили, что через 10 дней терапии уровень боли снизился примерно одинаково: -61,6 и -57,3 мм (по шкале ВАШ). В то время как полное купирование боли отмечалось у 6 пациентов, принимавших ацеклофенак, и лишь у 1 больного, получавшего диклофенак. Побочные эффекты встречались чаще у больных, принимавших диклофенак (14,9 и 15,9% соответственно).

В масштабном 12-месячном исследовании SAMM ацеклофенак в дозе 200 мг/сут (7890 пациентов с различными ревматоидным поражением суставов) сравнивался с диклофенаком в дозе 150 мг/сут (2252 пациента с аналогичной патологией); средняя длительность приема НПВС составила около полугода. Исследование завершили 27,9 и 27,0% больных, которые показали преимущество ацеклофенака: суммарное число осложнений составило 22,4 и 27,1% ($p < 0,001$). Отмена терапии из-за нежелательных побочных эффектов достоверно реже наблюдалась на фоне приема ацеклофенака – 14,1 и 18,7% соответственно ($p < 0,001$) [8].

Метаанализ 28 эпидемиологических исследований, выполненный J. Castellsague и соавт. [8] по оценке относительный риск развития ЖКТ-осложнений при использовании различных НПВС выявил, что ацеклофенак продемонстрировал наименьший относительный риск: ОШ 1,43 (0,65–3,15), такой же, как селективный ЦОГ2-ингибитор целекоксиб - 1,45 (1,17–1,81). Риск развития ЖКТ-осложнений был отчетливо выше при использовании ибупрофена (1,84; 1,54–2,20), диклофенака (3,34; 2,79–3,99), мелоксикама (3,47; 2,19–5,50), нимесулида (3,83; 3,2–4,6), кетопрофена (3,92; 2,70–5,69), напроксена (4,1; 3,22–5,23) и индометацина (4,14; 2,19–5,90). В работе Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. [10] оценивался относительный риск сердечно-сосудистых катастроф на фоне использования различных НПВС в 33309 случаях развития инфаркта миокарда (соответствующий по полу и возрасту контроль составили 138 949 лиц). Авторы выявили, что ацеклофенак продемонстрировал более низкий относительный риск развития инфаркта миокарда – 1,23 (0,97–1,62), чем индометацин – 1,56 (1,21–2,03), ибупрофен – 1,41 (1,28–1,55) и диклофенак – 1,35 (1,18–1,54).

Таким образом, ацеклофенак (аленталь) является универсальным анальгетиком, обладающим сбалансированным сочетанием анальгетического и противовоспалительного потенциала, а также хорошей переносимости, что позволяет применять его как для быстрого обезболивания в urgentных ситуациях, так и для длительного контроля боли при ХБС.

Психотропные препараты прочно занимают ведущее место в комбинированной терапии хронических болевых синдромов, что обусловлено их анальгезирующей активностью и способностью потенцировать действие обезболивающих средств. Сочетая психотропные средства с анальгетиками, можно добиться адекватного обезболивания у 80% больных. Анальгетическое действие нейролептиков обусловлено сродством к серотониновым С2-рецепторам. Наиболее выраженным обезболивающим эффектом обладает левомепромазин (тизерцин), галоперидол и в меньшей степени аминазин (хлорпромазин) [7].

Антидепрессанты оказывают обезболивающее действие по трём основным механизмам:

1. Купирование тревоги, страха и психовегетативных компонентов болевого синдрома;
2. Потенцирование действия анальгетиков или эндогенных опиатных пептидов;
3. Пролонгация синаптической активности норадреналина и серотонина.

Для лечения болевых синдромов в неврологии чаще всего применяются ингибиторы нейронального захвата нейромедиаторов: неселективные и селективные. К первой группе относятся трициклические и четырёхциклические антидепрессанты. Основными представителями трициклических антидепрессантов являются amitriptylin, imipramin и clomipramin. Одним из основных представителей четырёхциклических антидепрессантов является леривон. Он отличается преимущественным действием на норадренергическую трансмиссивную систему. Препарат применяется при болевых синдромах в дозе от 10 до 30 мг в сутки.

К селективным ингибиторам обратного захвата серотонина относят флуоксетин, венфлаксин, нефазодон, сертралин, пароксетин и др. Они обладают минимальной антихолинергической и α -адренергической блокирующей активностью и тем самым минимальными побочными эффектами (тошнота, рвота, тревожность и беспокойство, сексуальная дисфункция, головные боли, возбуждение). Однако антидепрессанты могут ухудшить подвижность пациента и его способность осуществлять упражнения, которые имеют решающее значение для успешной реабилитации [3].

Антиконвульсанты в зависимости от механизма действия разделяются на три класса:

- блокаторы потенциалзависимых натриевых каналов (дифенин, вальпроат натрия, карбамазепин, ламотриджин);
- препараты, усиливающие ГАМК-ергическую нейромедиацию (бензодиазепины, барбитураты, вальпроат натрия, габапентин, оксипропионат натрия);
- препараты, блокирующие выделение возбуждающих аминокислот (ламотриджин).

Анальгетический эффект антиконвульсантов, осуществляющих преимущественно блокаду потенциалзависимых натриевых каналов (дифенин, карбамазепин), достигается за счет торможения эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижения возбудимости центральных нейронов. Эффективность карбамазепина доказана у пациентов с тригеминальной невралгией, диабетической полиневропатией, фантомно-болевым синдромом. Дифенин (фенитоин) также устраняет болевые проявления у пациентов с невралгией тройничного нерва и диабетической полиневропатией, однако он менее эффективен, чем карбамазепин, и в большей степени вызывает сонливость и двигательные расстройства [3].

Ламотриджин, ингибируя потенциалзависимые натриевые каналы, блокирует выделение возбуждающих аминокислот из центральных терминалей ноцицепторов и, тем самым, снижает сенситизацию ноцицептивных нейронов. Его терапевтическая эффективность доказана у пациентов с невралгией тройничного нерва, диабетической полиневропатией, таламическими болями. Некоторые антидепрессанты (дулоксетин) увеличивают эффективность действия антиконвульсантов (например, габапентина), а низкие дозы габапентина с морфином, который изолированно дает слабый эффект, обеспечивают существенную антиноцицепцию [3].

Обобщая фармакотерапию хронических БС, следует отметить, что эффективность отдельных препаратов ограничена (менее, чем у трети пациентов отмечается лишь умеренное облегчение боли). В связи с этим существует необходимость либо разработать новых и более эффективные лекарственные средства или оптимизировать комбинации уже имеющихся лекарственных средств. Лучшим обоснованием целесообразности комбинированной терапии является представленная выше нейрофизиологическая составляющая ХБС, которая позволяет установить мишени для терапевтических воздействий [3].

Современные исследования, обобщенные в Кохрейновском обзоре в 2012 году, показывают, что более чем половина пациентов с ХБС получает два или более различных анальгетиков одновременно потому, что комбинации лекарственных средств эффективнее монотерапии [3]. Однако некоторые комбинации не дают дополнительных преимуществ или, что еще хуже, увеличивают побочные эффекты. Так лечение больных с пояснично-крестцовыми радикулопатиями в виде монотерапии нортриптилином или морфином оказалось не эффективным также, как и сочетание из двух препаратов. При фантомных болях в конечностях кетамин оказался эффективнее кальцитонина, а их комбинация была не лучше, чем монотерапия кетамином. Наконец, при лечении постгерпетической невралгии выявлено, что комбинация нейролептика флуфеназина с amitриптилином не проводила к усилению обезболивания по сравнению с монотерапией amitриптилином. Эти и другие примеры

подчеркивают необходимость расширения клинических исследований о принципах комбинированной фармакотерапии ХБС.

В целом комбинирование лекарственных средств преследует несколько задач: усиление обезболивающего эффекта, улучшение профиля безопасности основного анальгетика или коррекция психоневрологических и вегетативных нарушений, сопутствующих ХБС. Поэтому принято выделять препараты первой, второй, третьей и четвертой линий при лечении различных нозологических форм, сопровождающихся хроническим болями. Например, при дорсопатиях препаратами линии являются НПВС и витамины группы В, второй - наркотические анальгетики, третьей – антидепрессанты, а четвертой – антиконвульсанты; при этом бензодиазепиновые и глюкокортикоидные (системно) препараты не рекомендуются [2]. Причем совмещать препараты из разных групп следует осторожно; например, совместное применение НПВС и антидепрессантов (амитриптилин, венлаксаин) увеличивает риски гастроинтестинального кровотечения. А двойное слепое исследование, проведенное Romanò CL, Romanò D, Bonora C, Mineo G. [11] на больных с дорсопатией поясничного отдела (n=36) вывило, что комбинация прегабалина и целекоксиба более эффективна, чем их изолированное применение.

Однако существуют ХБС, нуждающиеся в специфической терапии. Например, постгерпетическая невралгия, как правило, не поддается обычной обезболивающей терапии, если своевременно не назначено противовирусное лечение (ацикловир, циклоферон) поскольку клинические проявления постгерпетической невралгии обусловлены повреждениями, вызываемыми иммунными реакциями в периферических нервных волокнах, нейронах дорзальных ганглиев и дорзальных корешках из-за способности вируса варицелла-зостер к репликации даже в латентную фазу опоясывающего лишая с последующей продукцией особых гликопротеинов. Повреждение нервных структур приводит к возникновению в них эктопических разрядов и сенситизации ноцицепторов [2].

Учитывая огромное количество препаратов, оказывающих обезболивающее действие, наибольшие трудности при лечении пострадавших с болевыми синдромами представляет выбор стратегии или алгоритма терапии. Поэтому разработка стандартизированных схем для лечения различных болевых синдромов имеет огромное значение не только для неврологии, но и для других специальностей (рис. 4).

Существенную роль при лечении болевых синдромов играют физиотерапевтические методы и блокады. Различные модальности воздействия и приемы использования физических и бальнеологических лечебных факторов позволяют селективно активизировать периферические и/или центральные нисходящие звенья антиноцицептивной системы, что в

конечном итоге позволяет уменьшить восходящую болевую импульсацию так, что нарушается пропорциональность болевых ощущений и ноцицептивного входного потока [2].

Купирование болевого синдрома приносит электрофорез 5—10%-ного раствора новокаина, который проводится по продольной методике по ходу нервов верхних или нижних конечностей. Целесообразно проводить электрофорез новокаина после применения УВЧ-терапии на область шейных или поясничных симпатических узлов, так как она создает лучшие условия для последующего проникновения в организм ионов различных лекарственных веществ. При хронических болевых синдромах целесообразно назначать трансцеребральный бром-электрофорез по Бургиньону или электросон [2].

Широкое применение в лечении боли получили грязевые аппликации невысокой температуры на пораженную конечность и по внеочаговой методике на шейную или поясничную часть спинного мозга и соответствующие узлы пограничного симпатического ствола. Весьма эффективным средством лечения болевых синдромов является рентгенотерапия. Она проводится по трем методикам: прямым воздействием на пораженную зону, непрямым воздействием (облучением соответствующих сегментов спинного мозга и пограничного симпатического ствола) и комбинированным методом [2].

Одним из качественно новых перспективных подходов к решению проблемы хронических болевых синдромов в настоящее время является применение методов нейромодуляции - малоинвазивные методы оперативных вмешательств, связанные с электрической или медиаторной стимуляцией различных отделов нервной системы. Все методы противоболевой электростимуляции можно разделить на несколько типов [12]:

- хроническая чрезкожная стимуляция периферических нервных стволов и спинного мозга,
- хроническая эпидуральная электростимуляция задних столбов спинного мозга с применением экстракорпоральных генераторов или полностью имплантируемых систем,
- хроническая эпидуральная электростимуляция коры головного мозга,
- хроническая электростимуляция глубоких антиноцицептивных структур головного мозга (периакведуктальное, перивентрикулярное серое вещество, срединный центр-парафасцикулярное ядро, задне-нижнее серое вещество гипоталамуса и др.) (рис. 5).

Дозированное автоматическое подбололочечное введение анальгетиков и анестетиков позволяет проводить длительное обезболивание при минимуме побочных эффектов. Так, интраспинальное введение морфина позволяет значительно снизить его дозу, что дает возможность избежать наркотической зависимости и нивелировать побочные эффекты, связанные с длительным применением морфина.

В последние годы в практической медицине все чаще применяются нетрадиционные методы обезболивания. Одни из них (акупунктура) применялись в народной медицине с давних времен, но не получили должного официального признания, так как не имели общепризнанного научного объяснения, другие, например, сенсорная стимуляция (вибрация, электростимуляция спинного мозга и др.) использовались лишь эпизодически и также не имели достаточного научного обоснования и, наконец, третьи, в частности, чрезкожная электро- и магнитнейростимуляция (транскраниальная магнитная стимуляция) стали применяться лишь в последнее время на основе концепции «модуляции антиноцицептивной системы» [2].

Таким образом, лечение больных с ХБС должно быть, во-первых, максимально индивидуализированным, во-вторых, комплексным, в-третьих, патогенетическим, в-четвертых, этапным и преемственным; а в основе оптимизации лечения лежит:

- целенаправленное контролируемое воздействие на нейрофизиологические и нейрохимические механизмы боли;
- дифференциальная диагностика болевых синдромов в соответствии с основными канонами классической неврологии по топико-нозологическому принципу;
- комбинированная терапия, направленная на оптимизацию терапевтического профиля и базирующаяся на ответственном учете клинической значимости анальгетического эффекта и рисков осложнений.

Список литературы.

1. Кукушкин М.Л. Патологические механизмы болевых синдромов // Боль – 2003. – №1.–С.5–12.
2. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Малоинвазивная терапия (блокады) в неврологии. – 2016. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 120с.
3. Gilron I., Jensen T., Dickenson A. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *Lancet Neurol* 2013; 12: 1084–95.
4. Apkarian A., Hashmi J., Baliki M. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 2011; 152:49–S64
5. Finnerup N., Otto M., McQuay H. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005; 118:289-305.
6. Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1279-81.
7. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.

8. Каратеев А.Е. Ацеклофенак в ревматологии: «золотая середина» – Современная ревматология. - 2013. - №2. – С.88-94.
9. Costa B., Reichenbach S, Keller N, Nartey L, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 17. pii:S0140-6736(16)30002.
10. Helin-Salmivaara A., Virtanen A., Vesalainen R. et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006; 27(14):1657– 63.
11. Romanò CL, Romanò D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol* 2009; 10: 185–91.
12. Lopez BC, Hamlyn PJ, Zakrzewska JM. Systematic review of ablative neurosurgical techniques for the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 2004;54:973-82.