

1. Проект WHO MONICA, Stegmayr, 1997; www.wemove.org/spa
2. Bakheit M. Botulinum toxin treatment of muscle spasticity. 2<sup>nd</sup> ed. AuthorHouse, 2007; 216 p.
3. Dietz V. Spastic movement disorder (Review). Spinal Cord 2000;38:389—93.
4. Upper motor neuron syndrome and spasticity: clinical management and neurophysiology (Cambridge Medicine). 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge University Press, 2008; 264 p.
5. Ward A.B. Handbook of the management of adult spasticity course. Stoke on Trent, 2008.
6. Rosales R.L., Chua-Yap A.S. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. J Neural Transmits 2008;115(4):617—23.
7. Simpson D.M., Gracies J.-M., Graham H.K. et al. Assessment: Botulinum toxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008 May 6;70(19):1691—8.
8. Spasticity in adults: Management using botulinum toxin. National Guidelines. Royal College of Physicians, 2009.
9. Therapie der spastischen Syndroms. In: Leitlinien fuer Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 4 ueberarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2008; S.654 ff.
10. Wissel J., Ward A.B., Erztgaard P. et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. J Rehabil Med 2009;41:13—25.
11. Barnes M., Schnitzler A., Amaral e Silva A. et al. NT 201 (Xeomin®; botulinum neurotoxin free from complexing proteins) is efficacious and well-tolerated in upper limb spasticity of various etiologies. Abstracts of the Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris 2009, 7—11 June. Mov Disord 2009;24(Suppl. 1):S450.
12. Barnes M., Schnitzler A., Medeiros L. et al. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies — a randomized parallel-group study. Acta Neurol Scand: DOL: 10.1111. j.1600—0404.2010.01354.x. © 2010 The Authors Journal compilation © 2010 Blackwell Munksgaard.
13. Kanovsky P. et al. Mov Disord 2009;24(Suppl. 1):S450.
14. Kanovsky P. et al. Poster presented at WCNr, Brasilia, 2008.
15. Kanovsky P., Slawek J., Denes Z. et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. Clin Neuropharmacology 2009 Sept—Oct;32(5):259—65.
16. Dressler D., Mander G.J., Fink K. Equivalent potency of Xeomin® and Botox®. Mov Disord 2008;23(Suppl. 1):S20—1.

**М.Л. Кукушкин**

*Учреждение РАМН НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва*

## Хроническая боль

*Отмечено, что хроническая неонкологическая боль из-за высокой распространенности и многообразия форм превратилась в серьезную медицинскую проблему. Хроническая боль рассматривается не как симптом какого-либо заболевания, а как самостоятельная болезнь, требующая особого внимания и комплексного этиопатогенетического лечения.*

*Представлены характеристика и причины возникновения болевых синдромов, а также алгоритм лечения хронической боли. Указано, что при лечении пациентов с хронической неонкологической болью необходимо учитывать особенности клинической картины, при этом само лечение должно быть безопасным и эффективным. Лекарственные средства должны назначаться на длительный срок и приниматься строго по расписанию в индивидуальных дозах.*

**Ключевые слова:** хроническая боль, лечение.

**Контакты:** Михаил Львович Кукушкин [mkuk57@gmail.com](mailto:mkuk57@gmail.com)

### CHRONIC PAIN

**M.L. Kukushkin**

*Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Due to its high prevalence and diversity of its forms, chronic neocancer pain is noted to have become a serious medical problem. Chronic pain is regarded as an independent disease, not a symptom of any disease, which calls for special attention and complex etiopathogenetic treatment. The paper gives the characteristics and causes of pain syndromes and an algorithm for the treatment of chronic pain. It is stated that treating patients with chronic neocancer pain requires that its clinical features be kept in mind; moreover, treatment should be itself safe and effective. Drugs must be used for a long period, by strictly following the schedule in individual doses.*

**Key words:** chronic pain, treatment.

**Contact:** Mikhail Lvovich Kukushkin [mkuk57@gmail.com](mailto:mkuk57@gmail.com)

По данным Европейского эпидемиологического исследования, частота хронических неонкологических болевых синдромов в странах Западной Европы составляет 20%, т. е. каждый 5-й взрослый европеец страдает хроническим болевым синдромом [1]. Проблема хронической неонкологической боли из-за большой распространенности и многообразия форм стала настолько важной, что во многих стра-

нах для лечения пациентов с острыми и хроническими болевыми синдромами были созданы специализированные противоболевые центры и клиники.

Среди хронических болевых синдромов наибольшее распространение получили боль при заболевании суставов, боль в спине, головная боль, невропатическая боль [2]. Врачи столкнулись с ситуацией, при которой идентифика-

ция и устранение повреждения не сопровождается исчезновением болевого синдрома [3]. В условиях хронического болевого синдрома, как правило, не прослеживается прямая связь с органической патологией либо эта связь имеет неясный, неопределенный характер. Согласно определению экспертов Международной ассоциации по изучению боли, к хронической боли относят боль длительностью более 3 мес и продолжающуюся сверх нормального периода заживления тканей [4]. Хроническую боль стали рассматривать не как симптом какого-либо заболевания, а как самостоятельную болезнь, требующую особого внимания и комплексного этиопатогенетического лечения.

Сегодня мы точно знаем, что формирование сложного многокомпонентного болевого ощущения, включающего не только сенсорные и мотивационно-аффективные компоненты, но и вегетативные и двигательные реакции, опосредуется ноцицептивной системой, состоящей из чувствительных нейронов, которые имеют сложную иерархическую организацию и обеспечивают восприятие, кодирование, проведение и анализ повреждающих стимулов [3, 5].

Однако боль — это субъективный феномен, и ее выраженность не всегда прямо связана с интенсивностью ноцицептивного афферентного потока. Восприятие боли зависит не только от места и характера повреждения, но и от условий или обстоятельств, при которых произошло повреждение, от психологического состояния человека. Ощущение боли может сохраняться и поддерживаться, в том числе и за счет ожидаемых неприятных последствий повреждения, которые часто преувеличиваются человеком, а в ряде случаев даже чрезмерно драматизируются. Персональная позиция и убеждения больного, его индивидуальные стратегии преодоления трудностей, а также отношение к проводимому лечению влияют и на интенсивность боли, и на эффективность терапии. Именно поэтому в рамках биопсихосоциальной модели боль рассматривается как результат двустороннего динамического взаимодействия биологических (нейрофизиологических процессов кодирования и передачи ноцицептивных стимулов) и психосоциальных факторов. В соответствии с этой моделью поведение, эмоции, боль и даже простые физиологические реакции меняются в зависимости от отношения человека к происходящим событиям. Итогом такого взаимодействия будут индивидуальный характер болевого ощущения и форма реагирования пациента на боль.

Все болевые синдромы в зависимости от этиологии и патогенеза можно условно разделить на три основные группы: ноцицептивные, невропатические и психогенные [4]. В реальной жизни эти патофизиологические варианты болевых синдромов часто сосуществуют.

Ноцицептивной считают боль, которая возникает при поражении тканей и активации ноцицепторов — свободных нервных окончаний, запрограммированных на восприятие различных повреждающих стимулов. Примерами такой боли являются послеоперационная боль, боль при травме, стенокардия у больных с ИБС, боль при язвенной болезни желудка, боль при артритах и миозитах. Наряду с жалобами на боль в клинической картине у больных с ноцицептивными болями всегда обнаруживаются зоны первичной и вторичной гипералгезии (участки с повышенной болевой чувствительностью). В основе развития первичной гипералгезии лежит феномен сенситизации ноцицепторов (повышение чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих стиму-

лов) [3, 5]. Симптомы первичной гипералгезии могут быть обнаружены не только в коже, но и в мышцах, суставах, костях и внутренних органах [5]. Вторичная гипералгезия возникает в результате повышения возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС (центральная сенситизация). Патофизиологической основой сенситизации ноцицептивных нейронов дорсальных рогов спинного мозга является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокининов, выделяющихся из центральных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие интенсивной постоянной импульсации, идущей из зоны поврежденных тканей [5]. Последние годы ознаменовались также открытием важной роли в этом процессе иммунных и глиальных клеток и выделяемых ими цитокинов, хемокинов и факторов роста [5]. Возникающая вследствие этого повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов может сохраняться длительное время, способствуя расширению площади гипералгезии и ее распространению на здоровые ткани. Помимо сенситизации ноцицептивных нейронов заднего рога, повреждение тканей инициирует повышение возбудимости ноцицептивных нейронов и в вышележащих центрах, включая ядра таламуса и соматосенсорную кору больших полушарий.

Выраженность и продолжительность периферической и центральной сенситизации при ноцицептивной боли напрямую зависят от характера и продолжительности повреждения тканей. В случаях заживления ткани будет также исчезать феномен периферической и центральной сенситизации и, наоборот, чем дольше сохраняется повреждение, тем дольше персистирует боль. Например, у пациентов с дегенеративными поражениями суставов прогрессирование заболевания будет сопровождаться и увеличением продолжительности боли.

Невропатическая боль, по определению экспертов Международной ассоциации по изучению боли, является следствием первичного повреждения или дисфункции нервной системы [4], однако на II Международном конгрессе по невропатической боли (2007) в определение было предложено внести изменения. Согласно этому предложению к невропатической боли относят боль, возникающую вследствие прямого повреждения или болезни соматосенсорной системы [6].

Невропатическая боль может возникнуть при повреждении как периферической нервной системы, так и центральных структур соматосенсорного анализатора. Причинами повреждения периферической нервной системы могут быть метаболические нарушения, травма, интоксикации, инфекционный процесс, механическое сдавление, авитаминозы. Причинами возникновения невропатической боли при повреждении структур ЦНС (в отечественной литературе такие болевые синдромы также называют «центральными болями») считают травмы спинного и головного мозга, ишемические и геморрагические инсульты, приводящие к дефициту соматосенсорной чувствительности, рассеянный склероз, сирингомиелию и др. Наиболее часто невропатическая боль встречается при диабетической полиневропатии и постгерпетической невралгии [7, 8]. С болевыми полиневропатиями сталкиваются не только неврологи, данная патология часто наблюдается при ревматических заболеваниях — узелковом периартериите, ревматоидном артрите, системной красной волчанке. Не менее трети онкологических больных страдают невропатической болью вследствие прорастания опухолью нервных структур, повреждения

нервов при химиотерапии, лучевой терапии или обширных оперативных вмешательствах.

Патофизиологической основой невропатических болевых синдромов являются нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [3]. В этих условиях происходит формирование особого болевого симптомокомплекса, который клинически проявляется комбинацией негативных и позитивных симптомов в виде частичной или полной потери чувствительности (в том числе и болевой) с одновременным возникновением в зоне поражения неприятных, зачастую ярко выраженных болевых ощущений в виде аллодинии, гипералгезии, дизестезии, гиперпатии [7, 9].

Однако повреждение периферических и центральных структур соматосенсорной системы, на наш взгляд, не может рассматриваться в качестве непосредственной самостоятельной причины возникновения невропатической боли, а является лишь предрасполагающим фактором. Основанием для подобных рассуждений служат данные, свидетельствующие о том, что невропатическая боль возникает далеко не всегда, даже при наличии клинически подтвержденного повреждения структуры соматосенсорного анализатора. Так, перерезка седалищного нерва приводит к появлению болевого поведения только у 40—70% крыс [3]. Повреждение спинного мозга с симптомами гипалгезии и температурной гипестезии сопровождается центральной болью у 30% пациентов [7]. Не более 8% больных, перенесших мозговую инсульт с дефицитом соматосенсорной чувствительности, испытывают невропатическую боль [3]. Постгерпетическая невралгия в зависимости от возраста пациентов развивается у 27—70% больных, перенесших опоясывающий лишай [7]. Невропатическая боль у пациентов с клинически верифицированной сенсорной диабетической полиневропатией отмечается в 18—35% случаев [10, 11]. И наоборот, в 8% случаев у пациентов с сахарным диабетом присутствует клиническая симптоматика невропатической боли при отсутствии признаков сенсорной полиневропатии. Учитывая также, что выраженность болевой симптоматики и степень нарушений чувствительности у подавляющего большинства пациентов с невропатиями не взаимосвязаны [9], можно полагать, что для развития невропатической боли недостаточно наличия повреждения соматосенсорной нервной системы, а требуется ряд условий, приводящих к нарушению интегративных процессов в сфере системной регуляции болевой чувствительности. Именно поэтому в определении невропатической боли наряду с указанием первопричины (повреждения соматосенсорной нервной системы) должен присутствовать либо термин «дисфункция», либо — «дизрегуляция», отражающий важность нейропластических реакций, влияющих на устойчивость системы регуляции болевой чувствительности к действию повреждающих факторов. *Иными словами, у ряда индивидов изначально существует предрасположенность к развитию устойчивых патологических состояний в виде невропатической боли, а повреждение соматосенсорной нервной системы может рассматриваться как пусковой фактор.* На это указывают данные о существовании у крыс различных генетических линий высокой и низкой устойчивости к развитию невропатического болевого синдрома после перерезки седалищного нерва [12]. Кроме того, анализ заболеваний, коморбидных невропатической боли, также свидетельствует о первоначальной несостоятельности регуляторных си-

стем организма у этих пациентов. У пациентов с невропатической болью заболеваемость мигренью, фибромиалгией, тревожно-депрессивными расстройствами значительно выше, чем у пациентов без невропатической боли [13—15]. В свою очередь у пациентов с мигренью коморбидными являются следующие заболевания: эпилепсия, синдром раздраженного кишечника, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, аллергия, тревожные и депрессивные расстройства [16, 17]. Пациенты с фибромиалгией чаще болеют гипертонической болезнью, синдромом раздраженного кишечника, остеоартритами, тревожными и депрессивными расстройствами [13]. Перечисленные заболевания, несмотря на разнообразие клинической симптоматики, могут быть отнесены к так называемым болезням регуляции, сущность которых во многом определяется дисфункцией нейроиммунгогуморальных систем организма, не способных обеспечить адекватное приспособление к нагрузкам [18]. Такие «дефекты» в функционировании регуляторных систем организма могут быть «защиты» в структуре генома человека. Современные данные о связи между полиморфизмом генов и особенностями болевой чувствительности подтверждают высказанное предположение. В частности, показано, что функциональный полиморфизм в гене, кодирующем синтез фермента catecholamine-O-methyltransferase (COMT), может изменять метаболизм катехоламинов и в значительной мере влиять на характер болевой чувствительности [16, 19]. Доказано, что гаплотипы с низкой чувствительностью к боли обеспечивают более высокий уровень ферментативной активности COMT по сравнению с гаплотипами, ассоциированными со средней и высокой болевой чувствительностью. Наличие даже одного гаплотипа, связанного с низкой болевой чувствительностью, в 2,5 раза уменьшает риск развития хронической боли [20]. И наоборот, гаплотип, приводящий к 3—15-кратному снижению активности COMT, ассоциируется с развитием фибромиалгии и других хронических болевых синдромов [16, 21], а блокирование активности COMT у крыс приводит к резкому увеличению болевой чувствительности [16].

Изучение особенностей биоэлектрической активности мозга у пациентов с невропатическими, хроническими и идиопатическими болевыми синдромами также свидетельствует о первичности изменений в фоновой ритмике ЭЭГ у данных пациентов, которые, скорее всего, обусловлены изначально существующей дисфункцией корково-подкорковых отношений, а не характером повреждения [2, 17, 22—24].

Представленные факты позволяют считать, что для возникновения невропатической боли необходимо драматическое соединение двух основных событий — повреждение структур соматосенсорной нервной системы и дисфункции в корково-подкорковых отношениях головного мозга. Именно наличие дисфункции стволовых структур головного мозга во многом будет предопределять реакцию мозга на повреждение, способствовать существованию долго длящейся гипервозбудимости ноцицептивной системы и персистированию болевой симптоматики.

К психогенным болевым синдромам относят боль, в возникновении которой ведущее место отводится психологическому конфликту, а не повреждению соматических или висцеральных органов или структур соматосенсорной нервной системы. В клинической практике психогенные болевые синдромы характеризуются наличием у пациентов боли, не объяснимой никакими известными соматическими забо-

леваниями или поражением структур нервной системы. Локализация этой боли обычно не соответствует анатомическим особенностям тканей или зонам иннервации, поражение которых можно было бы подозревать в качестве причины боли. Вместе с тем необходимо помнить, что возникновение боли, в том числе и психогенной, возможно только в случае активации ноцицептивной системы [3]. Если при возникновении ноцицептивной или невропатической боли происходит прямая активация структур ноцицептивной системы (вследствие травмы тканей или повреждения структур соматосенсорной нервной системы), то у больных с психогенной болью возбуждение ноцицепторов происходит опосредованно, или по механизму ретроградной активации симпатическими эфферентами, и/или вследствие рефлекторного напряжения мышц. Длительное напряжение мышц при психоэмоциональных нарушениях сопровождается усилением синтеза алгогенов в мышечной ткани и сенситизацией терминалей ноцицепторов, локализованных в мышцах. Психологический конфликт практически всегда также сопровождается активацией симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что может посредством  $\alpha^2$ -адренорецепторов, локализованных на мембране ноцицепторов, способствовать ретроградному возбуждению ноцицепторов и их последующей сенситизации при помощи механизмов нейрогенного воспаления [5]. Клиническим проявлением сенситизации ноцицепторов при психоэмоциональных расстройствах будут зоны гипералгезии, которые легко диагностируются, например, у пациентов с фибромиалгией или головной болью напряжения.

Представленные данные свидетельствуют о том, что болевой синдром независимо от этиологии его возникновения является результатом не только функциональных, но и структурных изменений, затрагивающих всю ноцицептивную систему — от тканевых рецепторов до корковых нейронов. При ноцицептивной и психогенной боли функционально-структурные изменения в системе болевой чувствительности проявляются сенситизацией периферических и центральных ноцицептивных нейронов, в результате которой повышается эффективность синаптической передачи и возникает стойкая гипервозбудимость ноцицептивных нейронов. У больных с невропатической болью структурные преобразования в ноцицептивной системе более значительны и включают формирование локусов эктопической активности в поврежденных нервах и выраженные изменения в интеграции ноцицептивных, температурных и тактильных сигналов в ЦНС. Необходимо также подчеркнуть, что патологические процессы, наблюдаемые в ноцицептивных структурах периферической и ЦНС в динамике любого болевого синдрома, тесно взаимосвязаны. Повреждение тканей или периферических нервов, усиливая поток ноцицептивных сигналов, приводят к развитию центральной сенситизации (долговременному повышению эффективности синаптической передачи и гиперактивности ноцицептивных нейронов спинного и головного мозга). В свою очередь повышение активности центральных ноцицептивных структур отражается на возбудимости ноцицепторов, например, посредством механизмов нейрогенного воспаления, вследствие чего формируется порочный круг, поддерживающий долго длящуюся гипервозбудимость ноцицептивной системы. *Очевидно, что устойчивость такого порочного круга и, следовательно, продолжительность боли будут зависеть либо от длительности воспалитель-*

*ного процесса в поврежденных тканях, обеспечивающих постоянный приток ноцицептивных сигналов в структуры ЦНС, либо от изначально существующей корково-подкорковой дисфункции в ЦНС, благодаря которой будут поддерживаться центральная сенситизация и ретроградная активация ноцицепторов.* На это указывает также и анализ зависимости возникновения длительной боли от возраста. Доказано, что появление в пожилом возрасте хронического болевого синдрома чаще всего обусловлено дегенеративными заболеваниями суставов (ноцицептивная боль), в то время как идиопатические хронические болевые синдромы (фибромиалгия, синдром раздраженной кишки) и невропатическая боль редко начинаются в пожилом возрасте [1].

Алгоритм лечения хронической боли должен учитывать особенности клинической картины, быть простым, безопасным и эффективным. Лекарственные средства должны назначаться на длительный срок и приниматься строго по расписанию в индивидуальной дозировке.

Принципы этиопатогенетической терапии хронической боли включают:

- подавление синтеза и выделения алгогенов в поврежденных тканях;
- ограничение ноцицептивной афферентной импульсации из зоны повреждения в ЦНС;
- активацию структур антиноцицептивной системы;
- восстановление механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов;
- устранение генерации эктопических импульсов в периферических нервах;
- устранение болезненного мышечного напряжения;
- нормализацию психологического состояния пациента.

Наиболее выраженным обезболивающим эффектом среди препаратов, снижающих синтез алгогенов, обладают ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). К НПВП относятся производные салициловой, уксусной, пропионовой и антралиновой кислот. Ненаркотические анальгетики и НПВП наряду с болеутоляющим эффектом оказывают противовоспалительное и жаропонижающее действие.

Анальгетические, противовоспалительные и антипиретические свойства указанных препаратов обусловлены ослаблением синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты посредством торможения активности двух изоформ фермента циклооксигеназы (ЦОГ) — тканевой, или конституциональной (ЦОГ 1), постоянно присутствующей в большинстве тканей, и индуцибельной (ЦОГ 2), уровень которой существенно увеличивается на фоне воспаления. Под влиянием ЦОГ 1 осуществляется синтез простагландинов, участвующих в реализации физиологических функций. ЦОГ 2 образуется в зоне воспаления и в клетках спинного и головного мозга под действием повреждающих стимулов с периферии. Ненаркотические анальгетики и большинство НПВП блокируют активность обеих изоформ ЦОГ. Ненаркотические анальгетики и НПВП обладают рядом побочных эффектов, которые связаны с ингибированием ЦОГ 1. Поэтому тактика лечения НПВП должна учитывать безопасность пациента, причину и интенсивность боли, а также выраженность сопутствующего воспалительного процесса. Выбранное средство должно максимально устранять боль и не вызывать серьезных побочных эффектов. НПВП, избирательно блокирующие ЦОГ 2, обладают более высокой

степенью безопасности, подтвержденной в многочисленных клинических исследованиях.

Для лечения боли используют как неселективные НПВП — диклофенак натрия, ацеклофенак, кетопрофен, лорноксикам, ибупрофен, так и селективные ингибиторы ЦОГ 2 — нимесулид, целекоксиб, мелоксикам. Нимесулид (Найз) — один из самых широко используемых в России НПВП с селективным действием в отношении ЦОГ 2. Выраженное противовоспалительное и обезболивающее действие нимесулида позволяет успешно применять его при ревматических заболеваниях (остеоартрозе, ревматоидном артрите, псориатическом артрите, подагре), боли в спине и других заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом. У нимесулида выявлен более низкий риск развития гастропатий по сравнению с традиционными НПВП [25]. Подавляя синтез интерлейкина 6 и урокиназы, нимесулид также препятствует разрушению хрящевой ткани, что при необходимости длительного приема НПВП делает его более предпочтительным.

Ограничение входа ноцицептивной импульсации в ЦНС достигается при помощи различного рода блокад местными анестетиками, которые могут не только предотвратить сенситизацию ноцицептивных нейронов, но и способствовать нормализации в зоне повреждения микроциркуляции, уменьшению воспалительных реакций и улучшению обмена веществ. Наряду с этим местные анестетики, расслабляя поперечнополосатую мускулатуру, устраняют патологическое рефлекторное напряжение мышц, которое является дополнительным источником боли.

Для активации антиноцицептивной системы мозга, как правило, используются наркотические анальгетики.

*Наркотические анальгетики* — класс препаратов, механизм обезболивающего действия которых обусловлен связыванием с опиоидными рецепторами. По анальгетической активности наркотические анальгетики разделяют на слабые (кодеин), средние (налбуфин) и сильные (морфин, бупренорфин, фентанил). Пациентам с хронической болью опиоидные анальгетики назначают при неэффективности ранее проводимой анальгетической терапии или при наличии противопоказаний для использования НПВП из-за высокого риска развития нефро-, гастро- или гепатотоксичности.

Снизить возбудимость центральных ноцицептивных нейронов позволяет также неопиоидный анальгетик центрального действия *флупиртин*. Он обладает болеутоляющим и миорелаксирующим эффектом. В основе действия флупиртина лежит активация калиевых каналов, вследствие чего развиваются гиперполяризация мембраны нейрона и снижение его возбудимости. Флупиртин рекомендуется использовать длительно для терапии хронических миофасциальных болевых синдромов.

В настоящее время антидепрессанты также широко применяются для лечения различных хронических болевых синдромов, особенно в онкологии, неврологии и ревматологии. При лечении болевых синдромов в основном используют препараты, механизм действия которых связан с блокадой обратного нейронального захвата моноаминов (серотонина и норадреналина) в ЦНС. Наибольший анальгетический эффект отмечен у amitриптилина. Описаны также анальгетические свойства имипрамина, доксепина, дулоксетина, венлафаксина, тразодона, мапротилина и пароксетина. Развитие анальгетического эффекта при лечении антидепрессантами пациентов с болевыми синдромами

связывают с увеличением тонической активности антиноцицептивной системы, которое происходит в результате потенцирования серотонин- и норадренергического торможения ноцицептивных нейронов, в результате угнетения обратного захвата моноаминов пресинаптическими окончаниями. Это приводит к накоплению медиаторов в синаптической щели и увеличению эффективности моноаминергической синаптической передачи. Обезболивающий эффект антидепрессантов достигается частично и за счет тимолептического действия, так как улучшение настроения и устранение эмоционального напряжения, обусловленного болью, благоприятно отражается на оценке боли пациентом и изменении отношения к ней. Антидепрессанты являются вспомогательными анальгетиками и обычно используются в комплексе с традиционными обезболивающими средствами. Сопутствующие хроническим болевым синдромам тревожно-депрессивные расстройства усугубляют болевое восприятие и страдание пациентов, что является дополнительным основанием для назначения антидепрессантов. Помимо собственного обезболивающего действия, антидепрессанты потенцируют влияние наркотических анальгетиков, повышая их сродство к опиоидным рецепторам.

Антиконвульсанты являются препаратами выбора для лечения невропатических болевых синдромов. Антиконвульсанты эффективно блокируют эктопическую импульсацию в периферических нервах и патологическую гиперактивность в центральных ноцицептивных нейронах. Анальгетический эффект антиконвульсантов, осуществляющих преимущественно блокаду потенциалзависимых натриевых каналов (карбамазепин), достигается торможением эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве, и снижением возбудимости центральных нейронов. Эффективность карбамазепина доказана у пациентов с тригеминальной невралгией, диабетической невропатией, фантомно-болевым синдромом.

Ламотриджин, блокируя потенциалзависимые натриевые каналы, ограничивает выделение возбуждающих аминокислот из центральных терминалей ноцицепторов и тем самым снижает сенситизацию ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга. Его терапевтическая эффективность продемонстрирована у пациентов с невралгией тройничного нерва, диабетической невропатией, центральными болевыми синдромами.

Габапентин и прегабалин тормозят вход ионов  $Ca^{2+}$  в пресинаптическую терминаль ноцицепторов, тем самым снижая выброс глутамата, что приводит к уменьшению возбудимости ноцицептивных нейронов спинного мозга. Одновременно оба препарата модулируют активность NMDA-рецепторов и снижают активность  $Na^{+}$ -каналов. Важным является также то, что габапентин и прегабалин не взаимодействуют с ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторами, рецепторами к глицину, норадренергическими и ацетилхолинергическими рецепторами, что позволяет использовать их в сочетании с другими препаратами. Терапевтическая эффективность габапентина и прегабалина была продемонстрирована у пациентов с болевой диабетической невропатией, постгерпетической невралгией, центральными болевыми синдромами.

Уменьшение мышечного напряжения может быть также достигнуто при помощи центральных миорелаксантов (баклофен, толперизон гидрхлорид, тизанидин) или в результате локального введения в мышцу ботулотоксина типа А.

Для нормализации психологического состояния пациентов с болевыми синдромами необходимо использовать комплексный подход, сочетающий в себе методы психотерапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры и фармакотерапии. Психотерапия должна включать:

- устранение внутреннего психологического конфликта;
- мобилизацию естественных возможностей человека для изменения ставшего уже привычным «болевого поведения»;
- обучение пациентов методам саморегуляции, уменьшающим интенсивность болевых ощущений.

В зависимости от характера психопатологической симптоматики, выраженности мотиваций и работоспособности пациента для лечения психогенных болевых синдромов могут быть использованы разные психотерапевтические техники — поддерживающая психотерапия, суггестивные методики (гипноз, аутогенная релаксация, медитация), динамическая психотерапия, групповая психотерапия, поведенческая терапия, биологическая обратная связь.

Методы рефлексотерапии обеспечивают обезболивающий эффект посредством активации структур антиноцицептивной системы, снижения психологического напряжения и мышечного тонуса.

Лечебная физкультура помогает увеличить уровень физической активности пациента, способствует нормализации его психологического фона и социальной адаптации.

Лекарственные средства для коррекции психологических расстройств у пациентов с болевыми синдромами назначают в соответствии со структурой психопатологического симптомокомплекса: при доминировании депрессивных проявлений используют антидепрессанты, которые оказывают одновременно антидепрессивное и обезболивающее действие — amitriptilin, paroksetin, fluoksetin, duloksetin; при тревожно-фобических расстройствах — препараты бензодиазепинового ряда (альпразолам, клоназепам) и антидепрессанты с седативным и противотревожным эффектом (амитриптилин, миансерин); при преобладании ипохондрической симптоматики — малые нейролептики (сонапакс, френолон).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287—333.
2. Bjork M., Sand T. Quantitative EEG power and asymmetry increase 36 h before a migraine attack. *Cephalalgia* 2008;2:212—8.
3. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004;144 с.
4. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms /prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy; ed H. Merskey, N. Bogduk. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994;222 p.
5. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5<sup>th</sup> ed. S.B. McMahon, M. Koltzenburg (eds). Elsevier Churchill Livingstone, 2005;1239 p.
6. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell G.N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes. *Neurology* 2008;70:3680—5.
7. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007;192 с.
8. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. *Боль* 2008;3:24—32.
9. Attal N., Cruccu G., Naanpa M. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153—69.
10. Бреговский В.Б. Болевые формы диабетической полиневропатии нижних конечностей: современные представления и возможности лечения (обзор литературы). *Боль* 2008;1:29—34.
11. Davies M., Brophy S., Williams R. et al. The Prevalence, Severity, and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1518—22.
12. Пшеничкова М.Г., Смирнова В.С., Графова В.Н. и др. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии август и популяции вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессовому воздействию. *Боль* 2008;2:13—6.
13. Bernatsky S., Dobkin P. L., De Civita M. et al. Comorbidity and physician use in fibromyalgia. *Swiss Med Wkly* 2005;135:76—81.
14. Ritzwoller D.P., Crounse L., Shetterly S. et al. The association of comorbidities, utilization and costs for patients identified with low back pain. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2006;7:72—82.
15. Stang P., Brandenburg N., Lane M. et al. Mental and Physical Comorbid Conditions and Days in Role Among Persons with Arthritis. *Psychosom Med* 2006;68(1):152—8.
16. Nackley-Neely A.G., Tan K.S., Fecho K. et al. Catechol-O-methyltransferase Inhibition Increases Pain Sensitivity through Activation of Both  $\beta_2$  and  $\beta_3$  Adrenergic Receptors. *Pain* 2007;128(3):199—208.
17. Sarnthein J., Stern J., Aufenberg C. et al. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain* 2006;129:55—64.
18. Дизрегуляционная патология. Под ред. акад. РАМН Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002;632 с.
19. Mannisto P.T., Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev* 1999;51:593—628.
20. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.G. et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005;14(1):135—43.
21. Gursoy S., Erdal E., Herken H. et al. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheum Int* 2003;23:104—7.
22. Крупина Н.А., Малахова Е.В., Лоранская И.Д. и др. Анализ электрической активности мозга у больных с дисфункциями желчного пузыря. *Боль* 2005;3:34—41.
23. Крупина Н.А., Хадзегова Ф.Р., Майчук Е.Ю. и др. Анализ электрической активности мозга у больных с синдромом раздраженной кишки. *Боль* 2008;2:6—12.
24. Lia C., Carenini L., Degioz C. et al. Computerized EEG analysis in migraine patients. *Ital J Neurol Sci* 1995;16(4):249—54.
25. Каратеев А.Е. Гастроуденальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой. *Тер арх* 2005;5:69—72.