



Кукушкин М.Л. *Этиопатогенетические принципы лечения хронической боли* // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15, № 10. С. 827.

Кукушкин М.Л.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Постоянный рост числа **больных**, страдающих **хроническими болевыми** синдромами, и низкая эффективность симптоматической терапии **хронической боли** позволяют рассматривать **боль** у таких пациентов не как симптомом, сигнализирующий о повреждении органов или тканей, а как ведущий синдром, отражающий глубокие нарушения в функционировании систем, осуществляющих восприятие, проведение и анализ **боле-вых** сигналов. Боль, однажды возникнув вследствие какого-либо повреждения, приводит к серьезным нарушениям в системе регуляции болевой чувствительности, вызывает психологические расстройства, формирует у пациента особую форму болевого поведения, которое сохраняется даже при устранении первоначальной пусковой причины боли. К **хронической** боли, по определению экспертов Международной ассоциации по изучению боли относят боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления и длится более трех месяцев. Наиболее распространены боли в спине, головные боли, боли у онкологических больных, невропатические боли.

В зависимости от ведущего **этиопатогенетического** механизма болевые синдромы подразделяют на:

- ноцицептивные (соматогенные), связанные с повреждением тканей (соматических и висцеральных);
- невропатические (неврогенные), обусловленные первичной дисфункцией или повреждением структур нервной системы;
- психогенные, возникающие при расстройствах психики.

Как правило, клиническая структура **хронического** болевого синдрома гетерогенна и часто представляет собой комбинацию ноцицептивной боли, невропатической боли и боли психологической природы. Поэтому понимание патогенеза боли и способность правильно определять клиническую структуру **хронической** боли во многом влияют на эффективность проводимой терапии. Лечебные мероприятия при терапии хронического болевого синдрома должны иметь не симптоматическую, а **этиопатогенетическую** направленность.

В основе развития ноцицептивной боли лежит активация ноцицепторов при травме, воспалении, ишемии или отеке тканей. Клиническими примерами таких болей являются посттравматический и послеоперационный болевые синдромы, артриты, миофасциальные болевые синдромы, боли при опухолевом поражении тканей, стенокардические боли, боли при желчно-каменной болезни и многие другие.

Клиническая картина ноцицептивной боли характеризуется наличием зон гиперальгезии (зоны с повышенной болевой чувствительностью). Выделяют первичную и вторичную гиперальгезию. Первичная гиперальгезия развивается в области поврежденных тканей, вторичная гиперальгезия локализуется вне зоны повреждения, распространяясь на здоровые ткани. Развитие первичной гиперальгезии обусловлено сенситизацией ноцицепторов (повышением чувствительности ноцицепторов к действию повреждающих

стимулов). Вторичная гипералгезия возникает в результате сенситизации (повышения возбудимости) ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга.

Сенситизация ноцицепторов и развитие первичной гипералгезии при повреждении тканей отмечается не только в коже, но и в мышцах, суставах, костях и внутренних органах. Сенситизация ноцицепторов является следствием выделения медиаторов воспаления (простагландины, цитокины, биогенные амины, нейрокинины и др.), которые посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами на мембране ноцицептивного волокна увеличивают проницаемость катионных каналов для ионов Na^+ , Ca^{2+} и K^+ , что ведет к повышению возбуждения ноцицепторов и усилению ноцицептивного афферентного потока.

Прогрессивное увеличение частоты потенциалов действия, генерируемых ноцицепторами, сопровождается повышением возбудимости и реактивности (сенситизацией) ноцицептивных нейронов на многих уровнях центральной нервной системы. Возбуждающее влияние на мембрану ноцицептивных нейронов оказывают глутамат и нейрокинины (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин ген родственный пептид), которые, чрезмерно выделяясь из центральных терминалей С-ноцицепторов, приводят к активному поступлению Ca^{2+} в клетку и развитию длительной деполяризации центральных ноцицептивных нейронов. Возникающая вследствие этого повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов может сохраняться достаточно долго. Повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС приводит к рефлекторной активации мотонейронов в соответствующих сегментах спинного мозга и длительному напряжению мышц, инициируя в них механизмы нейрогенного воспаления и тем самым усиливая афферентный поток ноцицептивных импульсов в структуры ЦНС. Этот порочный круг боль – мышечный спазм – боль играет важную роль в хронизации болевых синдромов.

Развитие неврогенных (невропатических) болевых синдромов происходит вследствие повреждения или дисфункции структур периферической и/или центральной нервной систем. Причинами повреждения периферических нейрональных структур могут быть метаболические нарушения (диабетическая полиневропатия), травма (фантомно-болевой синдром, каузалгия), интоксикации (алкогольная полиневропатия), инфекционный процесс (постгерпетическая ганглионевропатия), механическое сдавление (невропатические боли при онкологии, радикулопатии при грыжах межпозвоноковых дисков). Наиболее частыми причинами возникновения центральных неврогенных болей считают травматические повреждения спинного и головного мозга, ишемические и геморрагические инсульты, приводящие к дефициту соматосенсорной чувствительности, демиелинизирующие заболевания (рассеянный склероз), синингомиелия и др. В клинической картине неврогенной боли, независимо от этиологических факторов и уровня повреждения, как правило, присутствует спонтанная боль, выявляются нарушения тактильной, температурной и болевой чувствительности в виде гиперпатии, дизестезии, аллодинии, могут наблюдаться трофические изменения кожи, подкожной клетчатки, волос, ногтей, мышечного тонуса или локальные вегетативные нарушения в виде припухлости тканей, изменения дермографизма, цвета и температуры кожи.

Повреждение структур периферической нервной системы сопровождается изменением фенотипа нервных волокон. Нервные волокна становятся чувствительными к незначительным механическим воздействиям, появляется спонтанная эктопическая активность. Эктопическая активность возникает вследствие увеличения количества и изменения структуры натриевых каналов на мембране нервных волокон. Она регистрируется в зонах демиелинизации и регенерации нерва, невромах, а также в нервных клетках дорсальных ганглиев, связанных с поврежденными аксонами. Эктопические разряды имеют увеличенную амплитуду и длительность сигнала, что может приводить к перекрестному возбуждению в нервных волокнах, нейронах дорсального ганглия и извращению

восприятия наносимых стимулов. Одновременно с нарушением механизмов генерации импульсов в периферическом нерве происходит транссинаптическая гибель нейронов в центральных структурах соматосенсорного анализатора.

Гибель нейронов в этих условиях обусловлена чрезмерным выбросом в синаптическую щель глутамата и нейрокининов, обладающих в избыточных концентрациях цитотоксическим действием. Последующее замещение погибших нейронов клетками глии способствует возникновению устойчивой деполяризации сохранившихся нейронов и повышению их возбудимости. Одновременно с гибелью ноцицептивных нейронов возникает дефицит опиоидного, глицинового и ГАМК–ергического торможения, в результате чего происходит растормаживание нейронов и формируется длительная самоподдерживающаяся активность.

В условиях недостаточности торможения облегчаются синаптические межнейронные взаимодействия, происходит активация молчащих (ранее неактивных синапсов) и объединение близлежащих гиперактивных нейронов в единую сеть с самоподдерживающейся активностью. Указанные нарушения генерации и проведения импульса в периферических нервах и неконтролируемая гиперактивность центральных нейронов являются патофизиологической основой расстройств чувствительности в виде парестезии, дизестезии, гиперпатии, аллодинии. Расстройство чувствительности при невропатических болях при повреждении периферических и центральных структур соматосенсорного анализатора наблюдается в тех частях тела, которые соответствуют зонам иннервации пораженных образований. Для диагностики невропатической боли необходимо неврологическое обследование с оценкой состояния соматосенсорной чувствительности, моторной сферы и вегетативной иннервации.

Психогенные болевые синдромы возникают вне зависимости от соматических, висцеральных или нейрональных повреждений и в большей степени определяются участием в формировании ощущения боли психики, сознания, мышления. Определяющим в механизме возникновения психогенной боли, является нарушенное психологическое состояние человека при депрессии, истерии или психозе. В клинике психогенные болевые синдромы характеризуются наличием тяжелой, длительной, изнурительной боли, не объяснимой никакими известными соматическими заболеваниями 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. Возможны ситуации, при которых соматические повреждения, включая и нарушения нервных проводящих путей и центров, могут обнаруживаться, однако интенсивность боли при этом в значительной мере превышает степень повреждения. Как правило, это связано с приобретенным «болевым поведением», формирующимся у пациентов с тем или иным соматогенным или неврогенным болевым синдромом. Боль в данном случае становится приспособительной реакцией, закрепляясь в стереотипный симптомокомплекс болевого поведения (жалобы на боль, стоны, мимика страдальца, ограничение подвижности). Такое состояние неосознанно воспринимается пациентом как выигрыш, отвлекает внимание от нерешенных социальных, психологических проблем и при очередном психологическом конфликте может запускаться в виде уже привычного «защитного поведения». При такой боли функция страдающего органа может быть практически не нарушенной.

Необходимо подчеркнуть, что для хронических болевых синдромов характерна комбинация патофизиологических процессов, когда к ведущему основному механизму присоединяется дополнительный, усугубляющий клиническую картину боли. Например, «суставная» боль может быть вызвана не только воспалительным процессом в суставе и периартикулярных тканях, но и повреждением периферических нервов, что требует использования комбинированной терапии. Как правило, более чем у 1/3 пациентов с ревматоидным артритом диагностируются признаки периферической невропатии. Нев-

ропатическая боль у больных ревматологической клиники часто является следствием повреждения нервов при системных васкулитах, терапии цитостатиками, возникновении туннельных синдромов.

Аналогичное сочетание соматогенной и неврогенной боли наблюдается и у онкологических больных. Невропатическая боль у онкологических больных часто является следствием прорастания опухолью нервных структур, повреждения нервов при химио- и/или лучевой терапии, обширных травматических оперативных вмешательств, метастатического поражения структур нервной системы. Такое сочетанное повреждение тканей органов и нейрональных образований у онкологических больных делает структуру болевого синдрома сложной и требует комплексного патогенетически обоснованного **лечения**.

Лечебный алгоритм 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:

1. Подавление синтеза и выделения альгогенов в поврежденных тканях.
2. Ограничение ноцицептивной афферентной импульсации из зоны повреждения в ЦНС.
3. Активацию структур антиноцицептивной системы.
4. Восстановление механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов.
5. Устранение генерации эктопических импульсов в периферических нервах.
6. Устранение болезненного мышечного напряжения.
7. Нормализацию психологического состояния пациента.

Средства для подавления синтеза и выделения альгогенов в поврежденных тканях

Наиболее выраженным обезболивающим эффектом среди препаратов, снижающих синтез альгогенов, обладают ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Ненаркотические анальгетики и НПВП наряду с болеутоляющим эффектом оказывают противовоспалительное и жаропонижающее действие. Основной механизм действия этих средств связан с торможением ими синтеза простагландинов. При повреждении тканей под влиянием фосфолипазы А₂ арахидоновая кислота в большом количестве выделяется из фосфолипидов клеточных мембран и окисляется циклооксигеназой до циклических эндопероксидов, которые под влиянием ферментов простагландинизомеразы, тромбоксансинтетазы и простациклинсинтетазы превращаются, соответственно, в простагландины, тромбоксан А₂, и простациклины. НПВП ослабляют синтез простагландинов из арахидоновой кислоты посредством торможения активности циклооксигеназы (ЦОГ) как в периферических тканях, так и в структурах ЦНС. Существуют, по крайней мере, две изоформы ЦОГ – тканевая, или конституциональная – ЦОГ₁, и индуцибельная – ЦОГ₂, продукция которой возрастает при воспалении. Обе изоформы циклооксигеназы обнаруживаются и в периферических тканях, и в клетках ЦНС. Ненаркотические анальгетики и большинство НПВП блокируют активность обеих изоформ циклооксигеназы. Для **лечения** болей используют как неселективные НПВП – ибупрофен (Нурофен, Нурофен Плюс и др.), диклофенак натрия, кетопрофен, лорноксикам, так и селективные ингибиторы ЦОГ₂ – целекоксиб, мелоксикам.

При выборе НПВП необходимо учитывать его безопасность, возраст больных и наличие сопутствующей патологии. НПВП желательно использовать в минимальной дозе, обеспечивающей обезболивание, и не принимать одновременно более одного НПВП. Препараты ибупрофена (Нурофен, Нурофен Плюс) являются «золотым стандартом» терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, которые встречаются в популяции с частотой примерно 56% и занимают второе место по распространенности среди острых болевых синдромов после головной боли.

Нурофен Плюс – комбинированный препарат, действие которого обусловлено эффектами входящих в его состав ибупрофена и кодеина.

Ибупрофен угнетает два изофермента циклооксигеназы (в большей степени ЦОГ2 и в меньшей – ЦОГ1), нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество простагландина как в здоровых тканях, так и в очаге воспаления, таким образом, оказывая выраженный противовоспалительный эффект. Ибупрофен снижает концентрацию биогенных аминов, обладающих альгогенными свойствами, увеличивает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата.

Кодеин – анальгетическое и противокашлевое опиоидное средство, алкалоид фенантренового ряда, агонист опиоидных рецепторов. Анальгетическая активность этого компонента Нурофена Плюс обусловлена возбуждением опиоидных рецепторов в различных отделах ЦНС и периферических тканях, приводящим к стимуляции антиноцицептивной системы и изменению эмоционального восприятия боли, что особенно важно у неврологических больных.

Взрослым и детям старше 12 лет Нурофен Плюс назначают по 1–2 таб. каждые 4–6 ч.

Максимальная суточная доза – 6 таб.

Средства, ограничивающие поступление ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС

Ограничение входа ноцицептивной импульсации в ЦНС достигается при помощи использования местных анестетиков, которые не только могут 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.

Механизм действия местных анестетиков связан с блокированием Na^+ -каналов на мембране нервных волокон и торможением генерации потенциалов действия.

Средства, активирующие структуры антиноцицептивной системы

Для активации антиноцицептивной системы, осуществляющей контроль за проведением ноцицептивной импульсации в ЦНС, используют наркотические анальгетики, антидепрессанты, неопиоидные анальгетики центрального действия.

Наркотические анальгетики представляют собой класс препаратов, механизм обезболивающего действия которых обусловлен связыванием с опиоидными рецепторами. Выделяют несколько подтипов опиоидных рецепторов: мю-, каппа-, сигма- и дельта-опиоидные рецепторы. В зависимости от характера взаимодействия с опиоидными рецепторами, наркотические анальгетики подразделяются на: агонисты (кодеин, морфин, фентанил), частичные агонисты (бупренорфин), агонисты-антагонисты (буторфанол, налбуфин) и антагонисты (наллоксон). Агонисты, связываясь с рецепторами, вызывают ответ, характерный для эндогенных лигандов. Антагонисты, наоборот, блокируют действие эндогенных лигандов. Как правило, наркотические анальгетики взаимодействуют

с несколькими типами опиоидных рецепторов, выступая по отношению к одним как агонисты, по отношению к другим как частичные агонисты или антагонисты.

По своей анальгетической активности наркотические анальгетики разделяют на слабые (кодеин, пентазоцин), средние (налбуфин) и сильные (морфин, бупренорфин, фентанил).

Назначение наркотических анальгетиков требует дифференцированного подхода и определяется причиной, характером и степенью тяжести болевого синдрома. Как правило, их используют в качестве высокоэффективных болеутоляющих средств при травмах, хирургических операциях, у онкологических пациентов с умеренной и сильной болью. Наряду с этим в ряде стран Западной Европы и США уже более 15 лет сильные опиоиды назначаются для **лечения** хронической неонкологической боли. Опиоиды стали применять у пациентов с ревматоидным артритом, болями в спине, невропатическими болями. Опиоидные анальгетики стали назначаться как альтернатива ненаркотическим анальгетикам в случае их неэффективности или наличия у пациентов противопоказаний для их использования (нефро- и гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, гепатотоксичность парацетамола). В клинической практике появились наркотические анальгетики продленного (МСТ–континус), которые могут быть введены без помощи шприца в виде свеч, защечных, сублингвальных (бупренорфин) или трансдермальных форм (бупренорфин, фентанил). Однако при терапии хронической боли опиоидами всегда существует риск развития осложнений в виде пристрастия, физической зависимости, толерантности, депрессии дыхания, запоров.

Для **лечения** умеренной и сильной боли, в том числе у неонкологических пациентов, используется анальгетик центрального действия – трамадол гидрохлорид. Трамадол является агонистом опиоидных рецепторов, одновременно ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина в нервных синапсах. Важным преимуществом трамадола перед другими сильными опиоидными анальгетиками является его крайне низкий потенциал развития толерантности и физической зависимости, поэтому он не относится к наркотическим средствам и выписывается на рецептурном бланке для сильнодействующих веществ. Данный препарат нашел свое применение при **лечении** болевого синдрома в онкологии, хирургии, травматологии, ревматологии, неврологии, кардиологии. В последнее время особый интерес вызывают результаты по сочетанному применению трамадола с ненаркотическими анальгетиками, обеспечивающему не только высокий анальгетический эффект, но и снижение побочных эффектов от монотерапии НПВП. Так, для усиления анальгетического эффекта возможна комбинация Нурофена с парацетамолом и трамадолом в течение двух дней.

Антидепрессанты нашли широкое применение в лечении 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 центральной нервной системе. Наибольший анальгетический эффект отмечен у amitриптилина. Анальгетические свойства также описаны у имипрамина, доксемина, дулоксетина, тразодона, мапротилина и пароксетина. Развитие анальгетического эффекта при лечении антидепрессантами пациентов с болевыми синдромами связывают с увеличением тонической активности антиноцицептивной системы. 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 основанием для назначения антидепрессантов. Помимо собственного обезболивающего действия, антидепрессанты потенцируют влияние наркотических анальгетиков, повышая их сродство к опиоидным рецепторам.

Средства для устранения эктопической импульсации в периферических нервах и торможения возбудимости центральных ноцицептивных нейронов

Антиконвульсанты, или противосудорожные средства выдвигаются на первый план для лечения неврогенных болевых синдромов. Антиконвульсанты эффективно блокируют эктопическую импульсацию в периферических нервах и патологическую гиперактивность в центральных ноцицептивных нейронах. Механизм действия антиконвульсантов связывают с блокадой Na^+ каналов, Ca^{2+} каналов, изменением метаболизма ГАМК и снижением секреции глутамата. Многие из противосудорожных препаратов сочетают в себе два или даже три из выше названных способов влияния на возбудимость нейрональных мембран гиперактивированных нейронов. Анальгетический эффект антиконвульсантов, осуществляющих преимущественно блокаду потенциалзависимых натриевых каналов (дифенин, карбамазепин, окскарбазепин), достигается торможением эктопических разрядов, возникающих в поврежденном нерве и снижением возбудимости центральных нейронов.

Средства, устраняющие болезненное мышечное напряжение

Уменьшение мышечного напряжения может быть также достигнуто при помощи центральных миорелаксантов (бензодиазепины, баклофен, толперизона гидрохлорид, тизанидин) или в результате локального введения в мышцу ботулотоксина типа А. Баклофен является агонистом ГАМКВ–рецепторов и вследствие угнетения на спинальном уровне вставочных нейронов обладает выраженным антиспастическим и анальгетическим действием. Используют баклофен при болезненных мышечных спазмах у пациентов с поражением спинного и головного мозга.

Толперизона гидрохлорид применяется как миорелаксант центрального действия. Благодаря мембраностабилизирующему эффекту и подавлению секреции глутаминовой кислоты из центральных терминалей первичных афферентных волокон препарат снижает частоту потенциалов действия в сенситизированных ноцицепторах и тормозит повышенную полисинаптическую рефлекторную активность в спинном мозге. Такое действие толперизона гидрохлорида обеспечивает эффективный разрыв связей в цепи патологических событий: повреждение – боль – мышечный спазм – боль. Препарат показан при спастическом синдроме, вызванном поражением нисходящих двигательных путей головного и спинного мозга, а также для лечения скелетно–мышечных болевых синдромов.

Миорелаксирующее и обезболивающее действие тизанидина обусловлено подавлением выброса возбуждающих аминокислот в нейронах спинного мозга вследствие активации тизанидином пресинаптических α_2 –адренорецепторов. Помимо мышечно–спастических состояний, вызванных поражением спинного и головного мозга, тизанидин используется и при болезненных напряжениях мышц у пациентов с патологией опорно–двигательного аппарата.

Для терапии миофасциальных болевых синдромов также используется локальное введение в область болезненных мышечных уплотнений ботулотоксина типа А, блокирующего высвобождение ацетилхолина в нервно–мышечном синапсе. Возникающая вследствие этого релаксация мышц может обеспечить продолжительный (до 3–6 месяцев) обезболивающий эффект. В настоящее время ботулотоксин типа А применяют для лечения миофасциальных болей при вертеброгенной патологии шейного, грудного и поясничного отделов, при болевой дисфункции височно–нижнечелюстного сустава, при хронической головной боли напряжения.

Нормализация психологического состояния пациента

Для терапии психологических проблем у пациентов с хронической болью необходимо использовать комплексный подход, сочетающий в себе методы психотерапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры и фармакотерапии. Стратегия психотерапии должна быть направлена:

- на устранение внутреннего психологического конфликта;
- на мобилизацию естественных возможностей человека, способных изменить ставшее уже привычным «болевое поведение»;
- на обучение пациентов методам саморегуляции, уменьшающим интенсивность болевых ощущений.

В зависимости от характера психопатологической симптоматики, выраженности мотиваций и работоспособности пациента с хронической болью 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. Назначение лекарственных средств у пациентов с психогенными болевыми синдромами должно строиться в соответствии со структурой психопатологического симптомокомплекса. При доминировании депрессивных проявлений используют антидепрессанты, которые обладают одновременно антидепрессивным и обезболивающим действием – амитриптилин, пароксетин, флуоксетин. При наличии тревожно-фобических расстройств назначают препараты бензодиазепинового ряда (альпрозалам, клоназепам) и антидепрессанты с седативным и противотревожным эффектом (амитриптилин, миансерин). В случае преобладания ипохондрической симптоматики используют малые нейролептики (тиоридазина гидрохлорид, френолон).

Ключевые слова статьи: **Этиопатогенетические, принципы, лечения, хронической, боли**