

Т. Н. Слободин, д-р мед. наук, проф. каф. неврології № 1  
 Національна медична академія післядипломного освіти  
 ім. П. Л. Шупика (г. Київ)

## ПАТОГЕНЕЗ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

Статья посвящена механизмам формирования болевого ощущения, обработке болевой информации на чувствительно-дискриминантном и аффективно-мотивационном уровнях, механизмам антиноцицептивной защиты; современным представлениям о патогенезе хронической боли, где экспрессии Na-каналов в результате периферического невралгического повреждения и нарушению модулирующего влияния нисходящих путей от корково-лимбических структур отводится основная роль. Представлены методы лечения нейропатической боли с позиций доказательной медицины.

**Ключевые слова:** ноцицептивная боль, нейропатическая боль, прегабалин

Боль и удовольствие — две гигантские движущие силы, определяющие поведение человека. Боль является субъективным ответом на ноцицептивную информацию, пришедшую в мозг, и может абсолютно не соответствовать параметрам интенсивности и продолжительности повреждающего воздействия. Ощущение боли может зависеть от ряда эмоциональных и когнитивных факторов, включая тревогу, ожидание (предчувствие) боли, опыт прошлых переживаний, социокультурные влияния.

Для выбора правильной тактики при лечении болевых синдромов, как правило, сопряженных с нарушением качества жизни, с тревожными, депрессивными расстройствами, нарушением сна, необходимо понимание тонких патогенетических механизмов боли.

В настоящее время механизм формирования болевого ощущения представляется следующим образом [1]. В ответ на повреждающий стимул в ткани выделяются брадикинины и простагландины, молекулы которых способствуют секреции вещества P, выделяющегося через терминали аксона, несущего болевую импульсацию, что, в свою очередь, стимулирует выделение гистамина тучными клетками, обуславливая вазодилатацию (рис. 1). На угнетение этого механизма направлено действие нестероидных противовоспалительных препаратов.

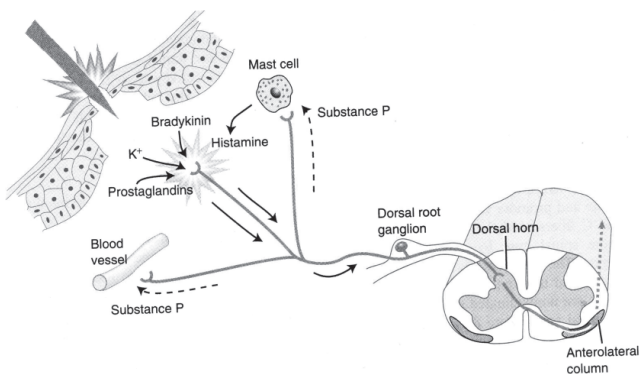


Рис. 1. Ноцицептивный ответ на периферическое повреждение (Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessel T. M. et al., 2000)

Афферентные ноцицептивные стимулы от болевых рецепторов (ноцицепторов) проводятся миелинизированными А $\delta$ - и А $\beta$ - и немиелинизированными С-волоконками периферических нервов к нейронам задних рогов спинного мозга. А $\delta$ -афференты (имеющие отношение к механорецепторам), активируют ингибиторный ГАМК-интернейрон заднего рога, в результате этого ограничивается поступление ноцицептивной

информации в таламус и дальше в кору, а С-афференты, наоборот, облегчают болевой поток (рис. 2). В норме существует баланс между активирующими и тормозными влияниями, в результате меньший по интенсивности сигнал достигает таламуса и сенсорной коры (воротная теория боли). Но если болевой импульс достаточно сильный, то он способен перекрывать ингибиторное влияние тормозных интернейронов желатинозного вещества задних рогов.

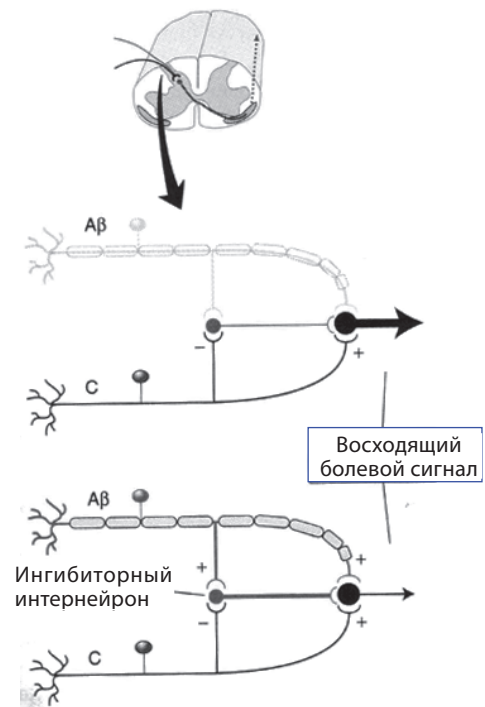


Рис. 2. Воротная теория боли (объясняет поступление возбуждающих чувствительных и тормозных сигналов в задний рога) (Heggins E. S., George M. S., 2007)

Для снижения чувствительности периферических ноцицепторов используют анестезирующие средства в виде пластырей или блокад и сочетают их с нестероидными противовоспалительными препаратами.

**Восходящие пути** от заднего рога направляются не только по спиноталамическому пути к чувствительно-дискриминантным (рис. 3), но и к аффективно-мотивационным доменам мозга (рис. 4). Если первые — таламус (Th), сенсорная кора — позволяют определить локализацию боли, вторые — характер, интенсивность, эмоциональное участие.

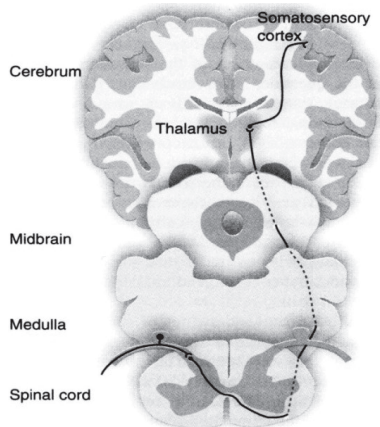


Рис. 3. Спиноталамический путь (обеспечивает чувствительно-дискриминантный болевой сигнал от периферии к сенсорной коре) (Heggins E.S., George M.S., 2007)

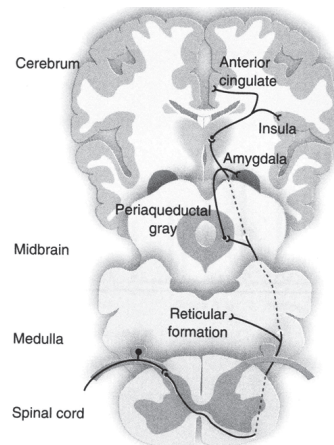


Рис. 4. Аффективно-мотивационные болевые пути (Heggins E.S., George M.S., 2007)

Эмоционально-мотивационный компонент боли осуществляется посредством связей сенсорных структур спинного мозга с нейронами ретикулярной формации (FR), околводопроводного серого вещества (PAG), которые являются источниками восходящей импульсации в миндалину (Amg), отделы префронтальной коры (PFC), в т. ч. переднюю поясную извилину (ACC), т. е. структуры мозга, формирующие эмоционально-мотивационные реакции (рис. 4). Метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) позволил выявить активацию этих отделов мозга во время переживания болевых ощущений, что объясняет тесную связь депрессии и тревожных расстройств с болевыми синдромами. Примечательно, что эти области активируются

симметрично, независимо от стороны восприятия болевых импульсов, подтверждая положение о том, что ощущение боли — это не только определение ее локализации.

**Нисходящие пути, регулирующие боль**, начинаются с тех же регионов, в которые приходила афферентная ноцицептивная информация с периферии: PFC, ACC, Insula, Hth, Amg (рис. 5, А). Эти пути конвергируют на нейронах PAG (основной антиноцицептивной структуре мозга), в свою очередь, отдающих проекции чувствительным нейронам заднего рога. Именно в PAG и области задних рогов сконцентрированы опиоидные рецепторы, являющиеся важнейшими модуляторами боли (рис. 5, Б).

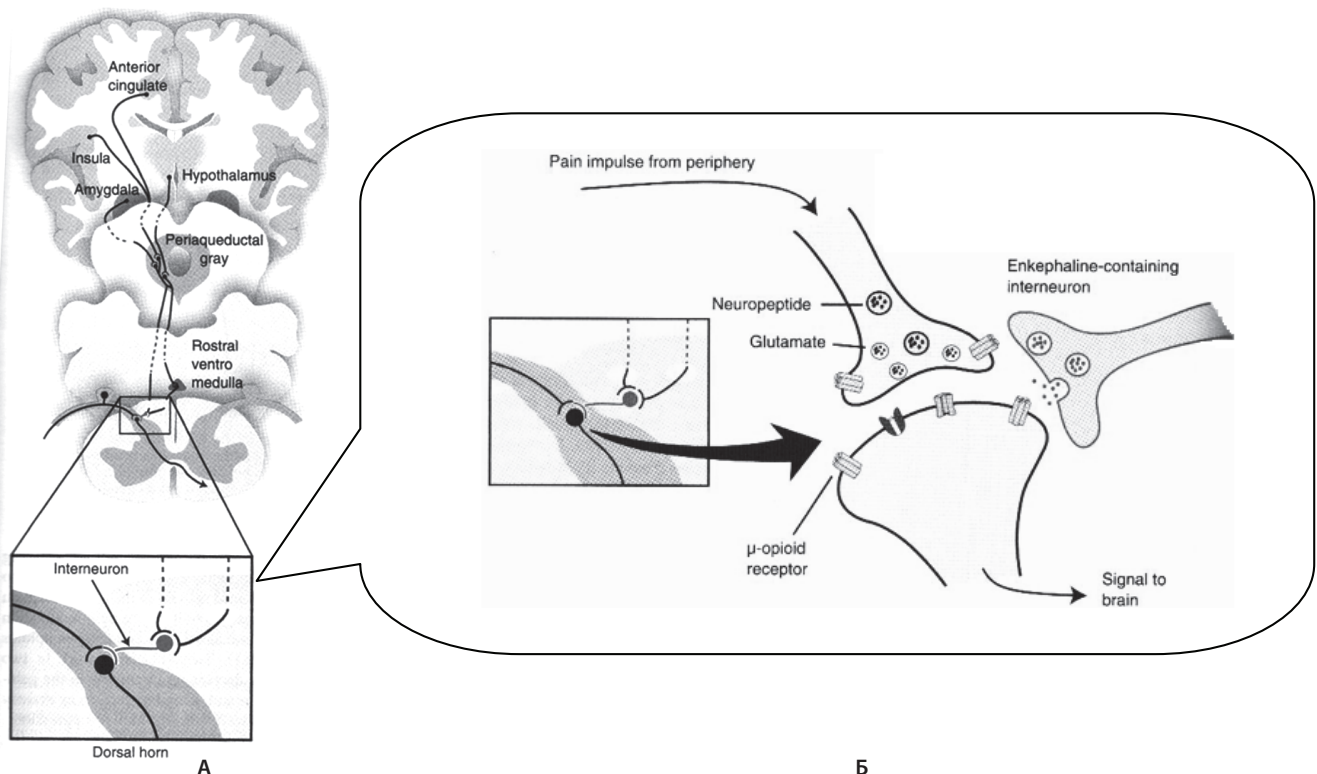


Рис. 5. А. Нисходящий путь конвергирует на нейронах PAG и тормозных интернейронах в задних рогах для высвобождения энкефалина, активирующего  $\mu$ -опиоидные рецепторы. Б. Эффект нисходящего пути на пресинаптический нейрон заключается в снижении высвобождения глутамата и нейропептидов, на постсинаптический — в стимуляции  $\mu$ -опиоидных рецепторов. Эти два механизма призваны уменьшать болевой сигнал, идущий от заднего рога

Эндогенная опиатная система является одним из основных противоболевых механизмов организма. В медицине XVII—XVIII ст. широко применяли опиум, затем морфий и героин для облегчения болей. В настоящее время в общих чертах известен двойной механизм их действия на опиатные рецепторы, широко представленные в различных тканях, но особенно в мозге, в т. ч. в PAG и задних рогах спинного мозга.

Эндогенные опиоиды, а также морфин и морфиноподобные вещества при системном введении угнетают действие аллогенных веществ типа брадикинина и простагландинов уже на уровне периферических ноцицепторов. Влияние их на рецепторы заднего рога вызывает снижение активности С-волокон, при этом ингибируется выделение вещества P. Угнетающее действие опиоидов и морфина прослеживается на всех уровнях переключения болевой импульсации (FR, PAG, Th, лобной коре). При активации опиоидных механизмов гипоталамуса возбуждаются нейроны его паравентрикулярных ядер и блокируется проведение ноцицептивной импульсации центральным путем, а также увеличивается выделение гипофизарного эндорфина.

Так в общих чертах выглядят современные представления о механизмах боли, обработке болевой информации в мозге и механизмах противоболевой защиты.

Особый клинический интерес вызывает боль не ноцицептивная, т. е. связанная с внешним раздражением (воздействием на периферические ноцицепторы), а нейропатическая боль (НБ) — вызванная патологией соматосенсорных систем на любом уровне — периферическом или центральном. Она, как правило, постоянна, не ослабевает под влиянием противовоспалительных средств и анальгетиков, сопровождается такими чувствительными феноменами, как парестезии, дизестезии, аллодиния, гипералгезия, наряду с негативными симптомами в виде гипестезии или анестезии.

Диабетическая полинейропатия, постгерпетическая, тригеминальная невралгии, постинсультная боль, боль при других неврологических заболеваниях (например, рассеянном склерозе или болезни Паркинсона), травмах или опухолях периферических нервов, спинного или головного мозга — лишь небольшой перечень причин формирования хронических болевых синдромов. Основные исследования по изучению патогенеза НБ указывают на то, что повреждение афферентных путей на любом уровне является необходимым фактором для ее формирования [2], причем к ее развитию может вести одновременно несколько механизмов, не зависящих от причины заболевания. Клиническая значимость в выявлении механизмов боли приобретает колоссальное значение при определении лечебной тактики, так как для воздействия на различные механизмы требуются свои терапевтические стратегии. Поэтому в настоящее время большую актуальность приобретает сопоставление клинических проявлений с патогенетическими механизмами боли [2].

Если в физиологических условиях активация немиелинизированных С-волокон и толстых миелинизированных А-ноцицептивных афферентных волокон, возникающая в ответ на повреждение тканей, сопровождается повышением порогов активности ноцицепторов к механическим, температурным, химическим раздражителям (рис. 6,А), то при НБ эти механизмы изменяются. После периферического повреждения нерва любой этиологии спонтанная активность обнаруживается как в поврежденных, так и в интактных (сохраняющих контакт с периферическим органом — например, кожей) ноцицептивных афферентах [3—5] (рис. 6,Б). Спонтанная эктопическая активность в них запускает экспрессию  $\text{Na}^+$ -каналов на неповрежденных волокнах (см. рис. 6,Б).

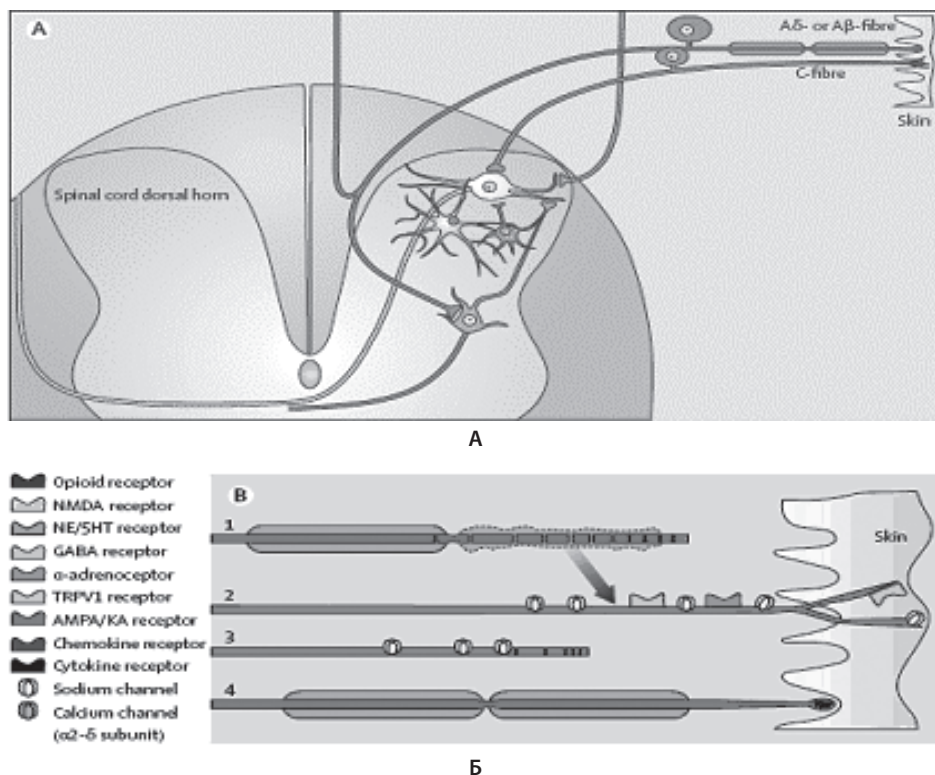


Рис. 6 (А, Б). Патофизиологические механизмы нейропатической боли, появление новых  $\text{Na}^+$ -каналов на интактных ноцицептивных афферентах (модификация по Baron R., 2010)

Спонтанная активность в С-ноцицепторах способствует вторичным изменениям во втором чувствительном нейроне, расположенном в задних рогах спинного мозга, в виде повышения его возбудимости и гиперреактивности (рис. 6,В), облегчая импульсацию по механо- и температурным А-волокам и являясь причиной развития таких проявлений НБ, как боль в ответ на

механические, температурные, т. е. не болевые, стимулы (аллодиния), интенсивная боль в ответ на незначительный болевой стимул (гипералгезия), а также появление неприятных спонтанных пароксизмальных ощущений, таких как жжение, прострел, покалывание, ползание мурашек, электрические разряды даже в отсутствие внешнего раздражения (парестезия, дизестезия) [6].

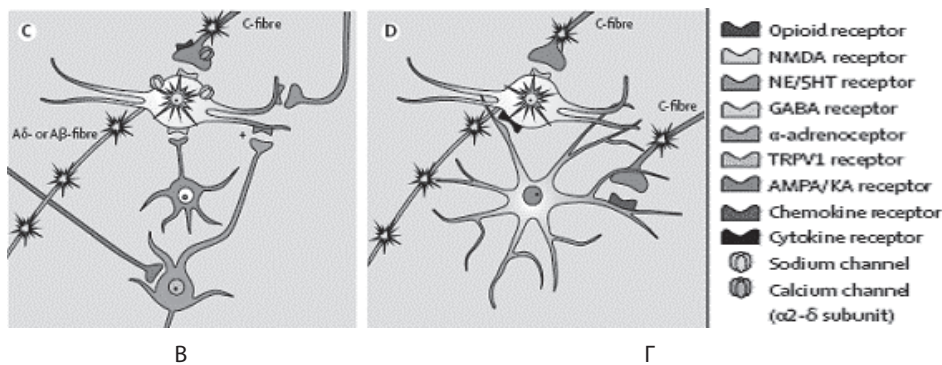


Рис. 6: В. Спонтанная активность в С-ноцицепторах, гипервозбудимость чувствительных нейронов заднего рога (звезда в белом нейроне), усиление болевой импульсации в надсегментарные структуры (звезды на волокне). Г. Активация микроглии и провоспалительных цитокинов (модификация по Baron R., 2010)

Доказательство ключевой роли  $\text{Na}^+$ -каналов в патогенезе НБ было получено в результате изучения боли у пациентов с эритромелалгией и пароксизмальным экстремальным болевым расстройством, проявляющимся тяжелой продолжительной болью в различных частях тела. Эти наследственные заболевания связаны с мутацией в гене *SCN9A*, кодирующем потенциал-зависимые  $\text{Na}^+$ -каналы [7]. Микронеурография свидетельствует об эктопической активности ноцицептивных афферентов: при данных наследственных болезнях эта активность вызвана первичным нарушением функции  $\text{Na}^+$ -каналов, а не повреждением нерва, являющимся триггером в дальнейшем развитии каналопатии, как при других видах нейропатий [8, 9].

Воспаление, как результат невралного повреждения, индуцирует активацию макрофагов в нервном волокне и спинальном ганглии, синтез провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  ( $\text{TNF}\alpha$ ) (рис. 6,Г). Активированная микроглия также высвобождает иммунные модуляторы, поддерживающие НБ [10, 11]. Эти воспалительные процессы в окружающих нервных окончаниях тканях приносят свой вклад в периферическую сенситизацию в виде снижения болевых порогов и повышения мембранной возбудимости [12].

Кроме экспрессии  $\text{Na}^+$ -каналов, после периферического невралного повреждения происходит потеря ингибиторных ГАМК-интернейронов в спинальном ганглии [13, 14]. Ингибиторные интернейроны и нисходящая модулирующая боль система (см. рис. 6,В) в ответ на нейрональное повреждение теряют контроль над повышенной активностью нейронов заднего рога, в еще большей степени облегчая их гипервозбудимость (рис. 6,В). Эти изменения ведут к нейрональной гипервозбудимости, которая дает возможность в норме тормозящим боль механочувствительным А $\beta$  и А $\delta$  афферентным волокнам активировать ноцицептивные нейроны второго порядка. Это означает, что даже обычный тактильный стимул (например, легкое почесывание) способен вызывать боль. Продолжающиеся разряды

в измененных ноцицептивных волокнах способствуют высвобождению возбуждающих аминокислот и нейропептидов в заднем роге [15], происходит деполяризация постсинаптической мембраны, открывающая потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{++}$ -каналы в нейронах заднего рога, вход  $\text{Ca}^{++}$  в клетку, высвобождение глутамата и распространение возбуждающего потенциала по дендритам (рис. 7).

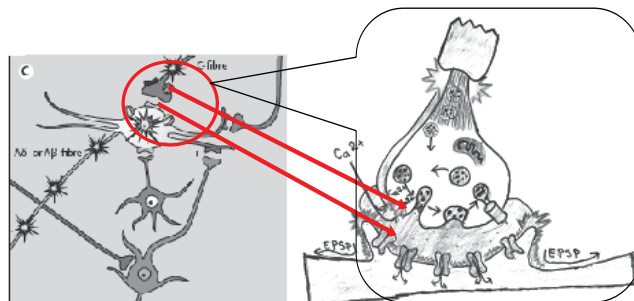


Рис. 7. Потенциал-зависимое открытие пресинаптических  $\text{Ca}^{++}$ -каналов обуславливает высвобождение медиатора из гранул хранения в синаптическую щель, связывание его с постсинаптическими рецепторами и распространение возбуждающего постсинаптического потенциала (EPSP) по дендриту

Итак, в процессы центральной сенситизации вовлекаются пресинаптические (опиодные рецепторы,  $\text{Ca}^{++}$ -каналы) и постсинаптические молекулярные структуры (глутаматные, каинатные, серотониновые, ГАМК-рецепторы,  $\text{Na}^+$ -каналы). Это объясняет эффективность антиконвульсантов (преимущественно изменяющих активность  $\text{Ca}^{++}$ -каналов — габапентина и прегабалина) и антидепрессантов (в основном — двойного действия) в лечении хронической нейропатической боли. Антидепрессанты усиливают нисходящие модулирующие боль пути посредством серотонинергических и норадренергических проекций.

Подобные механизмы возникают не только на уровне спинного мозга, но и на супраспинальных уровнях [16—18]. Гиперактивность ноцицептивных нейронов заднего рога при снижении тормозящих ГАМК-влияний создает предпосылки для нарушения регулирующего влияния надсегментарных (лимбических) структур, в которых формируются очаги возбуждения, а это создает условия для поддержания ощущения боли даже после удаления ее источника.

Известный факт о повышении частоты появления нейропатической боли с возрастом и у больных с деменцией, позволяет объяснить еще один механизм ее формирования, связанный со снижением активности наиболее мощного модулирующего боль источника нисходящего пути, тормозящего восходящие болевые сигналы — дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC). При снижении ее активности нарушается баланс между двумя системами — болевой и противоположной [19]. Роль лобных отделов мозга в модулировании боли подтверждает факт снижения ответа на плацебо-аналгезию у больных с деменцией [20]. С другой стороны снижение плотности серого вещества в DLPFC возникает у больных с хронической болью в спине, продолжающейся, как минимум, в течение года. Не вызывает сомнения тот факт, что длительный болевой синдром всегда является хроническим стрессом для мозга, сопровождается негативным аффектом и формирует подкорковую лимбическую доминанту независимо от этиологии заболевания. Длительная боль создает отрицательную эмоциональную доминанту с активацией Amyg, нарушением контроля над синтезом АКТГ и кортизола, мишенью для которого становится ингибирование нейрогенеза в гиппокампе, что в свою очередь приводит к истощению нейротрофических возможностей мозга. Это является еще одним подтверждением эффективности антидепрессантов, способных восстанавливать активность DLPFC, сниженную в результате развития депрессии и тревоги, ассоциированных с болью, а также антиконвульсантов, способных гасить патологическую доминанту в лимбических структурах. В целом, эмоционально-когнитивный механизм является ведущим в развитии хронических болевых синдромов. Потерю серого вещества DLPFC обуславливают также медикаменты или наркотические вещества, оказывающие токсическое влияние на DLPFC. Необходимо учитывать это при лечении и не злоупотреблять обезболивающими средствами, длительное применение которых может привести к снижению болевого порога. Тем не менее, острая боль должна быть купирована для предупреждения образования патологической доминанты в мозге и хронизации болевого синдрома.

Исследования последних 15-ти лет, посвященные нейробиологии боли, базируются на том, что боль, кроме сенсорных ощущений, представляет собой эмоциональный и когнитивный опыт. Как показали исследования с фМРТ, проноцицептивные и ингибиторные системы остаются основными путями, по которым когнитивные и эмоциональные влияния изменяют переживание боли и болевые ощущения в плацебо эффектах [21—23]. При уверенности в избавлении от боли, ослаблении страха перед ней активируется PFC [24, 25] и анальгезия возникает, очевидно, благодаря ее связям с NAcc и подавлению активности Amyg, роль которой заключается в придании эмоциональной окраски любой информации, приходящей из чувствительных областей

мозга, в формировании страха, тревоги и избегании потенциальной опасности [26—29]. При сниженной активности PFC происходит генерализация тревоги посредством Amyg — парагиппокампальных механизмов, усиление боли и создание предпосылок для ее хронизации [29, 30]. Боль, с одной стороны, тревога и депрессия — с другой, являются взаимозависимыми: хроническая боль создает условия для развития тревожно-депрессивных расстройств, а они, в свою очередь, по описанным выше механизмам, обуславливают хронизацию боли.

Негативные и позитивные ожидания являются мощными модулирующими поведенческими факторами. Например, ожидание избавления от боли уменьшает активности чувствительной коры, островка, поясной извилины (болевого матрикса), что составляет основу плацебо-эффекта (рис. 8,А) [31].

Исследования последних лет по изучению плацебо-эффекта с использованием ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) и фМРТ показали вовлечение фронто-лимбико-стволовых структур, стимулирующих эндогенную опиоидную и дофаминовую системы. В этих исследованиях у лиц, показавших хороший плацебо-аналгезирующий ответ, обнаружена также высокая эффективность при назначении опиоидов. Был сделан вывод о возможной индивидуальной активности или плотности  $\mu$ -опиодных рецепторов у этих пациентов. Интересно, что в период ожидания плацебо-эффекта активировались когнитивно-лимбические регионы мозга и  $\mu$ -опиодные рецепторы (рис. 8,Б) [32]. Ключевой структурой в этих процессах оказалось прилежащее ядро (NAcc), получающее дофаминовые проекции в предвидении или ощущении удовольствия. Плацебо-аналгезия повышает функциональные связи между ACC и PAG, лимбическими структурами и PFC [33]. Усиление позитивного настроения на предстоящее лечение уменьшает тревогу и повышает плацебо-эффект [34—36].

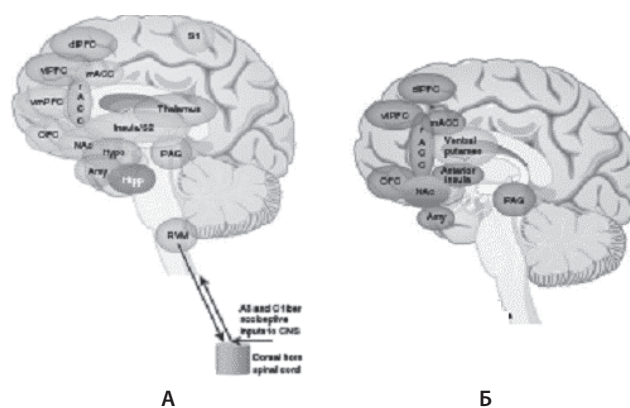


Рис. 8. А. Основные регионы мозга, принимающие участие в обработке болевой информации; источники нисходящих, модулирующих боль, путей.

Б. Регионы мозга, в том числе опиоидная и дофаминовая системы, вовлеченные в реализацию плацебо-эффекта

Таким образом, общее функциональное состояние организма предопределяет баланс между ноцицептивными и антиноцицептивными механизмами, а следовательно, формирование болевого порога. Поэтому медикаментозное или психотерапевтическое влияние на эмоциональное состояние пациента является основой для эффективности противоболевых средств.

**Лечение нейропатической боли** остается сложной задачей во многих случаях. Эти сложности являются результатом гетерогенности патогенетических механизмов при НБ и частым сочетанием с психологическими и эмоциональными аспектами хронической боли.

Например, боль в нижней части спины является гетерогенным страданием, т. к. различные боль-генерирующие механизмы могут комбинироваться у одного больного. При этом ноцицептивный и нейропатический компоненты должны быть разделены для выбора правильной тактики лечения. Например, у 25—40 % пациентов с болью в нижней части спины при сочетании обоих компонентов боли преобладающим оказывается нейропатический [37]. Причем, следует принять во внимание, что нейропатические механизмы боли также полимодальны. Например, при боли в нижней части спины разрастание (спраутинг) волокон синувентрального нерва в дегенерированном диске, как результат цитокиновых провоспалительных реакций, создает локально-нейропатический механизм боли; механическая компрессия корешка обуславливает механически-нейропатическую корешковую боль; медиаторы воспаления, возникающие в ответ на

дегенеративные изменения в диске, без какой бы то ни было механической компрессии, вносят вклад в развитие воспалительно-нейропатического повреждения корешка [38]. К указанным механизмам нейропатической боли у этих больных присоединяются коморбидные состояния, такие как тревога, депрессия, нарушения сна, что оказывает влияние на переносимость болевого синдрома и торпидность к лечению.

К препаратам первой линии с доказанной эффективностью для лечения НБ относятся агонисты опиоидных рецепторов (морфин, оксикодон, метадон, леворфанол, трамадол); блокаторы  $\text{Na}^+$ -каналов (5 % лидокаиновые пластыри); антидепрессанты (трициклические — амитриптилин и нортриптилин; а также ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина — венлафаксин и дулоксетин) и антиконвульсанты — модуляторы активности  $\text{Ca}^{++}$ -каналов (прегабалин и габапентин) [39—43]. Данные антиконвульсанты имеют сродство к белковому фрагменту  $\alpha 2\text{-}\delta$   $\text{Ca}^{++}$ -канала на центральных терминалях афферентных ноцицепторов, снижая высвобождение глутамата, и таким образом уменьшают гипервозбудимость нейронов заднего рога и супраспинальных структур.

#### Эффективность медикаментозной терапии НБ и рекомендации по использованию лекарственных средств [42, 52, 53]

Этиология	Уровень доказательности эффективности			Уровень доказательности неэффективности А/В или противоречивые данные	1-я линия терапии	2-я линия терапии
	А	В	С			
Диабетическая НБ	Прегабалин Дулоксетин Габапентин + морфин ТЦА Габапентин Агонисты никотина** Производные нитратов** Оксикодон ТЦА Трамадол + парацетамол Венлафаксин ER	Ботулотоксин* Декстрометорфан Габапентин/венлафаксин* Леводопа*	Карбамазепин Фениитоин	Капсаицин Ламотриджин Мексилетин Миансерин Антагонисты $\text{NK}_1$ -рецепторов Окскарбазепин СИОЗ Топический клонидин Топирамат Вальпроат	Прегабалин Дулоксетин Габапентин	Опиоиды Трамадол
Полинейропатия	Прегабалин Капсаициновый 8 % пластырь Габапентин ER** Лидокаиновый пластырь Опиоиды ТЦА	Капсаицин (крем) Вальпроат*		Бензидамин топический Декстрометорфан Флуфеназин Мемантин Лоразепам Мексилетин Ингибиторы ЦОГ-2** Трамадол	Прегабалин Габапентин ТЦА Лидокаиновые пластыри	Капсаицин Опиоиды
Классическая невралгия тройничного нерва	Карбамазепин	Окскарбазепин	Баклофен* Ламотриджин Пимозид* Тизанидин*		Карбамазепин Окскарбазепин	Хирургическое лечение
Центральная боль	Прегабалин (при повреждении спинного мозга) Каннабиноиды (при рассеянном склерозе)	Ламотриджин (постинсультная центральная боль) ТЦА (повреждение спинного мозга, постинсультная боль) Трамадол (повреждение спинного мозга)* Опиоиды		Габапентин Карбамазепин Ламотриджин Леветирацетам Мексилетин Вальпроат	Прегабалин Габапентин ТЦА	Каннабиноиды (рассеянный склероз) Ламотриджин Опиоиды Трамадол (повреждение спинного мозга)

Примечания: \* — препараты показали свою эффективность в отдельных клинических исследованиях класса II или III и, как правило, не рекомендуются; \*\* — препараты еще недоступны для использования; ER — длительного высвобождения

Оба антиконвульсанта широко изучены для лечения периферической нейропатической боли, однако большинство исследований последних лет указывает на особую эффективность прегабалина при НБ центрального происхождения [44]. К этому следует добавить, что при постгерпетической невралгии, диабетической полинейропатии, боли в нижней части спины сочетание прегабалина с агонистами опиоидных рецепторов, прегабалина с лидокаином местного применения [45] показали лучший обезболивающий эффект при более низких дозах, чем применение одного препарата без прегабалина. Обнадешивают результаты исследований по оценке комбинированной терапии с нортриптилином [45—47].

Нельзя не упомянуть о мигрени, относящейся к каналопатиям и имеющей патогенетические пересечения как с нейропатической болью, так и эпилепсией. Ключевым патогенетическим звеном в происхождении приступов мигрени, как стало известно в результате исследований последних лет с применением фМРТ и ПЭТ, является гипервозбудимость коры, обуславливающая усиление энергетических потребностей нейронов и сменяющаяся медленно распространяющейся волной нейрональной деполяризации (супрессией спонтанной нейрональной активности), которая сопровождается церебральной гипоперфузией, а также вовлечением тригеминоваскулярной системы [48, 49]. Установлена взаимосвязь между корковой распространяющейся депрессией и инициацией боли при мигрени. Запускает этот механизм критический дефицит корковых тормозных механизмов и формирование квазиэпилептиформных фокусов в стволовых структурах мозга, а непосредственной причиной заболевания и появления описанного каскада реакций является, очевидно, генетически обусловленная каналопатия. В отдельных случаях семейной мигрени выявлены различные мутации генов, детерминирующих синтез субъединиц и функциональную активность ионных каналов. В одних случаях это нарушение функции  $\text{Ca}^{++}$ -каналов, что приводит к увеличению концентрации кальция в синаптической щели и повышению активности NMDA-рецепторов; в других —  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, в результате чего снижается концентрация ионов калия в межклеточном пространстве; в третьих —  $\text{Na}^+$ -каналов, с повышением концентрации внутриклеточного натрия. Мутации некоторых генов (ATP1A2, CACNA1A, EAAT1) могут проявляться развитием мигрени, и эпилепсии. Экспериментальные исследования показали, что ключевую роль в провоцировании корковой распространяющейся депрессии при мигрени играет повышение концентрации глутамата в синаптической щели и увеличение содержания внеклеточного калия, а распространение волны деполяризации сопровождается увеличением внутриклеточного содержания  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ , а также  $\text{K}^+$ , глутамата, оксида азота и АТФ в межклеточном пространстве. Установлено, что такие изменения нейрохимии при достижении критического уровня могут приводить к активации и сенситизации тригеминальных нейронов.

Объединяющим мигрень и нейропатическую боль оказывается и список средств с доказанной эффективностью для профилактики приступов мигрени и лечения НБ. В него входят антиконвульсанты, рекомендуемые при нейропатической боли (топирамат в дозе 50—200 мг/сут; вальпроат натрия в дозе 800—1500 мг/сут; габапентин в дозе 1200—2400 мг/сут; а также прегабалин в дозе 75—300 мг/сут, об эффективности которого свидетельствует все большее появление результатов

рандомизированных исследований) [50, 51]; а также антидепрессанты (амитриптилин 25—150 мг/сут и венлафаксин в дозе 75—150 мг/сут).

Новые открытия приближают к мысли о глобальной универсальности патогенетических механизмов многих страданий. Это, в свою очередь, сужает арсенал средств, оставляя только поражающие своей убедительной универсальностью. К таким препаратам относится и антиконвульсант прегабалин (Лирика), зарегистрированный не только для лечения парциальных эпилептиформных и различных видов нейропатической боли, но и генерализованного тревожного расстройства.

#### Список литературы

1. Baron R. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment / R. Baron // *The Lancet*. — 2010. — Vol. 9. — P. 807—819.
2. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain — a clinical perspective / R. Baron // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 95—106.
3. Amir R. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons / Amir R., Kocsis J. D., Devor M. // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 2576—2585.
4. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents / [Wu G., Ringkamp M., Murinson B. B. et al.] // *Ibid.* — 2002. — Vol. 22. — P. 7746—7753
5. Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients / [Bostock H., Campero M., Serra J., Ochoa J. L.] // *Brain*. — 2005. — Vol. 128. — P. 2154—2163.
6. Hains B. C. Sodium channel expression and the molecular pathophysiology of pain after SCI / B. C. Hains, S. C. Waxman // *Prog Brain Res.* — 2007. — Vol. 161. — P. 195—203.
7. Dib-Hajj S. D. Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain / Dib-Hajj S. D., Black J. A., Waxman S. C. // *Pain Med.* — 2009. — Vol. 10. — P. 1260—1269.
8. Orstavik K. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy / K. Orstavik, E. Jorum // *Neurosci Lett.* — 2010. — Vol. 470. — P. 108—114.
9. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition / [Orstavik K., Weidner C., Schmidt R. et al.] // *Brain*. — 2003. — Vol. 126. — P. 567—578.
10. Scholz J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia / J. Scholz, C. J. Woolf // *Nat. Neurosci.* — 2007. — Vol. 10. — P. 1361—1368.
11. Saab C. Y. Alarm or curse? The pain of neuroinflammation / Saab C. Y., Waxman S. C., Hauns B. C. // *Brain Res Rev.* — 2008. — Vol. 58. — P. 226—235.
12. Milligan E. D. Pathological and protective roles of glia in chronic pain / E. D. Milligan, I. R. Watkins // *Nat Rev Neurosci.* — 2009. — Vol. 10. — P. 23—36.
13. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord / [Moore K. A., Kohno T., Karchewski I. A. et al.] // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 6724—6731.
14. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury / [Scholz J., Broom D. C., Youn D. N. et al.] // *Ibid.* — 2005. — Vol. 25. — P. 7317—7323.
15. Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury / [Hains B. C., Saab C. Y., Klein J. P., et al.] // *Ibid.* — 2004. — Vol. 24. — P. 4832—4839.
16. Finnerup N. B. Spinal cord injury pain-mechanisms and treatment / N. B. Finnerup, T. S. Jensen // *Eur J. Neurol.* — 2004. — Vol. 11. — P. 73—82.
17. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia / [Ducreux D., Attal N., Parker F., Bouhasra D.] // *Brain*. — 2006. — Vol. 128. — P. 963—976.
18. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after apinal cord injury / [Wasner G., Lee B. B., Engel S., McLachlan E.] // *Ibid.* — 2008. — Vol. 131. — P. 2387—2400.
19. Benedetti F. Loss of expected-related mechanism in Alzheimer's disease makes analgetic therapies less effective / F. Benedetti // *Pain*. — Vol. 121. — P. 133—144.
20. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density / [Apkarian A. V., Sosa Y., Sonty S. et al.] // *J. Neurosci.* — 2004. — Vol. 24(46). — P. 10410—10415.

21. Wiech, K. Neurocognitive aspects of pain perception / Wiech, K., Ploner, M. & Tracey, I. // *Trends Cogn. Sci.* — 2008. — Vol. 12. — P. 306—31.
22. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans / I. Tracey, A. Ploghaus, J. S. Gati et al. // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 2748—2752.
23. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain — an fMRI analysis / [Valet M., Sprenger T., Boecker H. et al.] // *Pain.* — 2004. — Vol. 109. — P. 399—408.
24. Wiech, K. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms / K. Wiech & I. Tracey // *Neuroimage.* — 2009. — Vol. 47. — P. 987—994.
25. Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain / [Wiech K., Kalisch R., Weiskopf N., et al.] // *J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 26. — P. 11501—11509.
26. Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation / [Wager, T. D., Davidson, M. L., Hughes, B. L., et al.] // *Neuron.* — 2008. — Vol. 59. — P. 1037—1050.
27. Your pain or mine? Common and distinct neural systems supporting the perception of pain in self and other / [Ochsner, K. N., Zaki, J., Hanelin, J., et al.] // *Soc. Cogn. Affect Neurosci.* — 2008. — Vol. 3 (2). — P. 144—160.
28. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC / [Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I. & LeDoux, J. E.] // *Neuron.* — 2004. — Vol. 43. — P. 897—899.
29. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network / [Ploghaus A., Narain C., Beckmann C. F. et al.] // *J. Neurosci.* — 2001. — Vol. 21. — P. 9896—9903.
30. Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans / I. Tracey // *Nature Medicine.* — Vol. 16 (11). — P. 1277—1283.
31. The subjective experience of pain: where expectations become reality / [Koyama, T., McHaffie, J. G., Laurienti, P. J. & Coghill, R. C.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2005. — Vol. 102. — P. 12950—12955.
32. Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on  $\mu$ -opioid receptors / [Zubieta J. K., Bueller J. A., Jackson L. R., et al.] // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — P. 7754—7762.
33. Wager, T. D. Placebo effects on human  $\mu$ -opioid activity during pain / Wager, T. D., Scott, D. J. & Zubieta, J. K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104. — P. 11056—1106.
34. The association between psychopathology and placebo analgesia in patients with discogenic low back pain / [Wasan, A. D., Kaptchuk, T. J., Davar, G., Jamison, R. N.] // *Pain Med.* — 2006. — Vol. 7. — P. 217—228.
35. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response / [Geers, A. L., Helfer, S. G., Kosbab, K., et al.] // *J. Psychosom. Res.* — 2005. — Vol. 58. — P. 121—127.
36. Gelfland, D. M. Some personality factors associated with placebo responsivity / Gelfland, D. M., Gelfland, S., Radin, M. // *Psychol. Rep.* — 1965. — Vol. 17. — P. 555—562.
37. Bhandary A. K. Investigation pharmacology for low back pain / Bhandary A. K., Chimes G. P., Malanga G. A. // *J. Pain Res.* — 2010. — Vol. 3. — P. 169—181.
38. Freynhagen R. Thee valuation of neuropathic components in low back pain / R. Freynhagen, R. Baron // *Curr Pain Headache Rep.* — 2009. — Vol. 13 (3). — P. 185—190.
39. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009 / [Cruccu G., Sommer C., Anand P., et al.] // *Eur J. Neurol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 1010—1018.
40. Finnerup N. B. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain / Finnerup N. B., Sindrup H. S., Jensen T. S. // *Pain.* — 2010. — Vol. 150. — P. 573—581.
41. O'Connor A. B. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines / A. B. O'Connor, R. H. Dworkin // *Am J. Med.* — 2009. — Vol. 122. — P. S22—S32.
42. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update / [Dworkin R. H., O'Connor A. B., Audette J., et al.] // *Mayo Clin Proc.* — 2010. — Vol. 85 (3 Suppl). — P. 3—14.
43. EFNS guidelines on the pharmacological treatment on neuropathic pain: 2009 revision / [Attal N, Cruccu G, Baron R, et al.] // *Eur J. Neurol.* — 2010; published online April 9.
44. Comparison of central versus peripheral delivery of pregabalin / [Martinez J. A., Kasamatsu M., Rosales-Hernandes A., Hanson L. R.] // *Mol Pain.* — 2012. — Vol. 8: 3 (Published online 2012 January 11. Doi: 10.1186/1744—8069-8-3).
45. Efficacy and safety of combination therapy with 5 % lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy / [Baron R., Mayoral V., Leijon G., et al.] // *Curr Med Res Opin.* — 2009. — Vol. 25. — P. 1677—1687.
46. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain / [Gilron I, Bailey J. M., Tu D., et al.] // *N Engl J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1324—1334.
47. Hanna M. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients / Hanna M., O'Brien C., Wilson M. C. // *Eur J. Pain.* — 2008. — Vol. 12. — P. 804—813.
48. Сергеев А. В. Центральная нейрональная гипервозбудимость — предрасположенность к мигрени / Сергеев А. В., Табеева Г. Р., Азимова Ю. Э. // *Российский журнал боли.* — 2010. — № 2. — С. 3—9.
49. Schwedt J. Advanced neuroimaging of migraine / J. Schwedt, D. W. Dodick // *Lancet.* — 2009. — Vol. 8. — P. 560—568.
50. Pizzolato R. Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraine: a 3-month follow-up study / Pizzolato R., Villani V., Prosperini L. // *J. Headache Pain.* — 2011. — Vol. 12(5). — P. 521—525.
51. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study / [Calandre E. P., Garcia-Leiva J. M., Rico-Villademoros F., et al.] // *Clin Neuropharmacol.* — 2010. — Vol. 33(1). — P. 35—39.
52. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision / N. Attal, G. Cruccu, R. Baron, et al. // *European Journal of Neurology*, 2010. — 17: 1113—1123.
53. Pharmacological management of chronic neuropathic pain — consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society / Moulin D. E., Clark A. J., Gilron I., et al.] // *Pain Res Manag* // *Spring.* — 2007; 12(1): 13—21.

Надійшла до редакції 17.09.2012 р.

Опубліковано при підтримці Представительства «Файзер Айч. Си. Пи. Корпорейшн» в Україні.

**Т. М. Слободін**

*Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П. Л. Шупика (м. Київ)*

### **Патогенез та сучасні підходи до лікування хронічного болю**

Статтю присвячено механізмам формування больового відчуття, обробці больової інформації на чутливо-дискримінантному та афективно-мотиваційному рівнях, механізмам антиноцицептивного захисту; сучасним уявленням про патогенез хронічного болю, де експресії Na-каналів в результаті периферичного неаверального ураження та порушення модулюючого впливу низхідних шляхів від корково-лімбічних структур, приділяється основна роль. Наведені методи лікування невропатичного болю з позицій доказової медицини.

*Ключові слова:* ноцицептивний біль, невропатичний біль, прегабалін.

**T. N. Slobodin**

*National medical Academy of Postgraduate Education  
named after P. L. Shupyk (Kyiv)*

### **Pathogenesis and modern approaches to chronic pain treatment**

The article deals with the mechanisms of pain formation, processing of pain information on the sensitive-discriminative and affective-motivational levels, the antinociceptive mechanisms of protection; current knowledge of the chronic pain pathogenesis, where the expression of Na-channels as a result of peripheral neural damage and abnormalities of the modulating effect of the descending tracts from corticolimbic structures, have a major role. The methods of neuropathic pain treatment from the standpoint of evidence-based medicine are presented.

*Key words:* nociceptive pain, neuropathic pain, pregabalin.