

УДК 616.8-009.7-008.6-085.213

КРЕМЕЦЬ К.

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОПАТИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ: АКЦЕНТ НА РОЛИ КАРБАМАЗЕПИНА

Резюме. Представлен обзор литературных источников по применению карбамазепина в лечении невропатической боли.

Ключевые слова: невропатическая боль, лечение, карбамазепин.

Невропатическая боль (НБ) развивается вследствие патологии образований нервной системы. Согласно современному определению IASP (International Association for the Study of Pain), термином «НБ» обозначают боль, являющуюся непосредственным следствием повреждения или заболевания соматосенсорной системы. Примерами заболеваний, при которых может развиваться НБ, являются сахарный диабет (СД), инфекции (например, herpes zoster), компрессия и травма нервных стволов, каналопатии, аутоиммунные заболевания, инсульты, злокачественные новообразования и другие состояния. Развитие НБ отражает как периферическую, так и центральную сенситизацию. Патологические сигналы являются следствием не только повреждения аксонов, но и импульсации из интактных болевых рецепторов, находящихся в зоне иннервации поврежденного нерва (Campbell и Meyer, 2006). Растущие знания о патологической импульсации сулят прорывы в лечении этой часто инвалидизирующей патологии. Известно, что хронической болью страдает примерно одна шестая населения планеты. Термин «невропатическая боль» стали употреблять лишь в последние десятилетия, часто связывая хроническую боль с НБ. По некоторым оценкам, НБ имеет место у 1 % жителей планеты (Bashford, 1999).

НБ отличается от других болевых синдромов, при которых генератор боли находится не в нервной ткани. Эти варианты боли называют ноцицептивными, они включают такие состояния, как, например, остеоартрит и боль при воспалении. При НБ патология, связанная с развитием боли, вовлекает ноцицептивные пути. Но не все повреждения последних приводят к развитию боли. Так, повреждение периферического нерва может вести к развитию боли, но, например, перерезание задних корешков редко приводит к формированию постоян-

ного болевого синдрома (Li и соавторы, 2000). В нейрохирургии перерезание задних корешков производят с целью лечения спастичности и при удалении некоторых опухолей, но это редко приводит к формированию НБ.

Классическим примером НБ является боль при невропатиях, которая связана не с разрежением болевых рецепторов, а с изменением свойств нервных волокон (Строков и соавторы, 2001). При полиневропатии отмечают диффузное, относительно симметричное поражение нервных волокон, что проявляется моторными, сенсорными и автономными нарушениями. Несмотря на разнообразные симптомы поражения периферических нервов, такие как парезы, атрофии мышц, изменение чувствительности, трофические расстройства и др., именно наличие боли часто является основной жалобой пациентов. Высокая интенсивность и стойкость НБ, ее мучительный характер и устойчивость к традиционным методам анальгезии придают этой проблеме особое значение.

Непосредственной причиной боли и таких сопровождающих ее явлений, как гипералгезия, аллодиния или дизестезия, чаще всего является повреждение А δ - и С-волокон (Строков и соавторы, 2001; Левин и соавторы, 2007). Феномены выпадения и раздражения при этом обычно сочетаются. Детали данного процесса остаются неясными, но, по-видимому, некоторую роль играют сенситизация ноцицепторов и связанных с ними С-волокон, которая сопряжена с явлениями неврогенного воспаления, эктопическая спонтанная активность частично поврежденных участков нервных волокон и регенерирующих аксональных отростков, безмедиа-торная (эфаптическая) передача импульсов от одних аксонов к другим (например, между соматосенсорными и болевыми волокнами) при их контакте. Важное зна-

чение, по-видимому, также принадлежит вторичной функциональной реорганизации центральных нейронов под действием усиленной периферической афферентации, в частности центральной сенситизации на уровне задних рогов спинного мозга. Одним из универсальных механизмов невропатической боли является повышение возбудимости мембран нервных волокон, связанное с увеличением экспрессии потенциалзависимых натриевых каналов (Dworkin, 2003).

Принципы лечения боли при невропатиях

Лечение боли при полиневропатиях предполагает воздействие прежде всего на этиологические и патогенетические процессы, а также на все возможные факторы, способствующие развитию или усилению боли. Например, при диабетической полиневропатии — одной из самых распространенных форм болезненной полиневропатии — важное место в патогенезе боли принадлежит гипергликемии, которая может снижать болевой порог и уменьшать эффект анальгетиков, поэтому нормализация содержания глюкозы в крови может привести к существенному уменьшению боли (Левин и соавторы, 2007).

НБ в отличие от ноцицептивной боли плохо поддается лечению обычными анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами, однако ее можно контролировать с помощью нескольких групп нейротропных средств, воздействующих на те или иные механизмы НБ. К ним относятся антидепрессанты, антиконвульсанты, местные анестетики, трамадол, опиоидные анальгетики и другие средства.

Карбамазепин в течение длительного времени применяют в лечении НБ. Он остается препаратом первого выбора при невралгии тройничного нерва (НТН), однако его эффективность при болезненных полиневропатиях изучена недостаточно. Механизм действия связан с блокадой натриевых каналов. Карбамазепин первоначально назначают в дозе 100 мг 2 раза в сутки, затем ее повышают до 200 мг 3–4 раза в сутки. Максимальная доза составляет 1200 мг в сутки. Побочные эффекты (головокружение, атаксия, нарушение зрения, тошнота, сонливость, головная боль) менее вероятны при медленном увеличении дозы. Предпочтительнее использовать препараты карбамазепина с замедленным высвобождением, которые достаточно принимать 2 раза в день. Они обеспечивают более стабильную концентрацию препарата в течение суток, что снижает вероятность возникновения побочных эффектов.

Кроме НТН, карбамазепин может применяться как средство второй линии терапии в лечении НБ при постгерпетической невралгии, периферических и компрессионных невропатиях, комплексных регионарных болевых синдромах, повреждениях спинного мозга, авульсии корешков плечевого сплетения, постинсультных болях.

Диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДПН) — самый частый вариант диабетической невропатии, который выявляется более чем у 50 % пациентов с сахарным диабетом обоих типов. ДПН является второй по частоте встречаемости причиной НБ. Частота невропатии, диагностируемой на основании симптомов, составляет около 25 %, а при проведении электронейромиографического исследования — достигает 100 % у пациентов с СД. По другим оценкам, примерно каждый третий пациент с диабетом страдает ДПН, которая в ряде случаев проявляется мучительной НБ (последняя согласно существующим оценкам наблюдается у 8–26 % пациентов с диабетом) (Ziegler, 2008). Сообщается, что в Соединенных Штатах более 3 миллионов человек страдают болевой диабетической невропатией (Bowsher, 1999). НБ оказывает значительное негативное влияние на качество жизни, прежде всего приводя к нарушению сна и ощущения удовлетворенности жизнью. Карбамазепин наряду с другими препаратами может применяться для лечения этого состояния. В настоящее время продолжается исследование IV фазы NCT01089855, в котором изучают эффективность карбамазепина с контролируемым высвобождением действующего вещества в лечении невропатической боли у пациентов с диабетом. В исследование планировали включить 150 человек в возрасте 18–65 лет, которые страдают сахарным диабетом и невропатической болью (не менее 4 баллов по опроснику DN4) и имеют уровень HbA1c < 11 %.

В 2011 году Wiffen и соавторы обновили Кокрановский обзор по применению карбамазепина в лечении острой и хронической боли. Были проанализированы все доступные до июля 2010 года публикации о результатах рандомизированных клинических исследований, в которых изучали эффективность и безопасность карбамазепина в лечении острой и хронической боли (в том числе при карциномах). Подробно проанализировав доступные данные, авторы заключили, что карбамазепин эффективен при хронической НБ, однако с некоторыми оговорками. Так, ни одно из исследований с хорошей отчетностью, использованием конечных точек, соответствовавших хотя бы умеренному клиническому улучшению, не длилось более 4 недель.

В обзоре Finnegr и соавторов речь идет о современных подходах и достижениях в лечении НБ. Отмечается, что хотя карбамазепин — препарат выбора в лечении НТН, в остальных случаях НБ он не является средством первой линии, но может быть эффективен у некоторых пациентов со специфическими признаками или симптомами. НТН представляет собой один из видов пароксизмальной лицевой боли, при которой чаще всего страдают вторая и третья ветви пятой пары черепных нервов. Внезапность возникновения боли и подобный эпилепсии характер появления приступов натолкнули ученых на мысль о возможности лечения этого состояния противоэпилептическими препаратами.

Карбамазепин является препаратом выбора в лечении НТН. Его действие, видимо, реализуется посредством центральных и периферических механизмов и обусловлено ингибированием натриевых каналов и снижением частоты повторных потенциалов действия в нейронах. При первичном назначении препарат эффективно купирует боль у 70–80 % пациентов; затем, при длительном приеме, противоболевой эффект сохраняется примерно у половины пациентов. Стартовая доза препарата составляет 100–200 мг в сутки, впоследствии ее повышают до достижения клинического эффекта. При неэффективности лечения карбамазепин сочетают с другими противоэпилептическими препаратами или прибегают к нейрохирургическим методам лечения.

Таким образом, карбамазепин является эффективным препаратом в лечении невралгии тройничного нерва и препаратом второй линии, в частности, в сочетании с другими нейротропными средствами при лечении невропатических болевых синдромов, отличных от НТН.

Список литературы

1. Bowsher D. *The lifetime occurrence of Herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: A retrospective survey in an elderly population* // *Eur. J. Pain.* — 1999 Dec. — 3(4). — 335-342.

2. Campbell J.N., Meyer R.A. *Mechanisms of neuropathic pain* // *Neuron.* — 2006, Oct 5. — 52(1). — 77-92.

3. Dworkin R.H. *Advances in neuropathic pain* // *Arch. Neurol.* — 2003. — 60. — P. 1524-1534.

4. Dworkin R.H., Backonja M., Rowbotham M.C., Allen R.R., Argoff C.R. *et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations* // *Arch. Neurol.* — 2003 Nov. — 60(11). — 1524-34.

5. *Efficacy and Tolerability of Carbamazepine CR in Diabetic Neuropathy Pain. NCT01089855* (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01089855>).

6. Finnerup N.B., Sindrup S.H., Jensen T.S. *Recent advances in pharmacological treatment of neuropathic pain* // *F1000 Med. Rep.* — 2010, Jul 14. — 2. — 52.

7. Spina E., Perugi G. *Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy* // *Epileptic Disord.* — 2004. — 6. — 57-75.

8. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. *Carbamazepine for acute and chronic pain in adults* // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2011, Jan 19. — 1. — CD005451.

9. Ziegler D. *Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects* // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2008 May-Jun. — 24, Suppl. 1. — S52-7.

10. Строчков И.А., Баринев А.Н. *Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии* // *Неврологический журнал.* — 2001. — № 6. — С. 47-54.

Получено 11.10.12 □

Кремець К.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

ЛІКУВАННЯ НЕВРОПАТИЧНИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ: АКЦЕНТ НА РОЛІ КАРБАМАЗЕПІНУ

Резюме. Наведений огляд літературних джерел із застосування карбамазепіну в лікуванні невропатичного болю.

Ключові слова: невропатичний біль, лікування, карбамазепін.

Kremets K.

State Institution «Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN SYNDROMES: AN EMPHASIS ON THE ROLE OF CARBAMAZEPINE

Summary. The review of literature on the use of carbamazepine in the treatment of neuropathic pain is given.

Key words: neuropathic pain, treatment, carbamazepine.