

Нейропатична боль при пораженні структур периферичної нервної системи: можливості патогенетичної терапії

По матеріалам Міжнародного інноваційного симпозіуму «Yalta NeuroSummit-2011:
сучасні аспекти практичної неврології» (17-20 вересня, г. Ялта, АР Крим)

Нейропатична боль, виникаюча в результаті повреждения або дисфункциї структур периферичної або центральної нервної системи, відрізняється від ноцицептивної (фізіологічної) болі відсутнім захисного характера, а являється хронічним дезадаптируючим станом з супутніми сенсорними, вегетативними та трофічними наслідками.

Несмотря на обнадеживающие результаты исследований адьювантных анальгетиков, в повседневной клинической практике лечение нейропатического болевого синдрома остается трудной задачей. Данной проблеме посвятил доклад старший научный сотрудник отдела неврологии и клинической нейрофизиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, кандидат медицинских наук Алексей Николаевич Баринов.



— Показатель распространённости нейропатической боли в популяции трудно определить, поскольку она отмечается в клинике многих заболеваний нервной системы, а также других патологических состояний. По данным G.J. Bennett

(1999), в США наиболее распространеными причинами нейропатической боли являются диабетическая полинейропатия, постгерпетическая невралгия, боль, связанная с онкологической патологией, комплексный регионарный болевой синдром, фантомные боли, ВИЧ-ассоциированная нейропатия и тригеминальная невралгия.

По данным российских исследователей (Н.Н. Яхно и соавт., 2008), при проведении специального опроса среди 33 664 неврологических больных с жалобами на боль нейропатическая природа болевых ощущений выявлена у 17,8%. Основными причинами нейропатической боли были следующие состояния: боль в нижней части спины, боль в шейном отделе позвоночника, диабетическая полинейропатия, постгерпетическая невралгия, комплексный регионарный болевой синдром, алкогольная полинейропатия, плексопатии, карпальный синдром.

! Дифференциация нейропатической боли от ноцицептивной проводится по ряду характерных жалоб больных и клинических признаков. При этом должна прослеживаться причинно-следственная связь боли с заболеванием или повреждением структур нервной системы.

Для нейропатической боли характерно сочетание позитивных и негативных сенсорных симптомов, которые могут наблюдаться в разных комбинациях. К позитивным симптомам относятся парестезии, жжение, стреляющая боль, аллодиния, гипералгезия; к негативным — гипоалгезия и гипестезия (снижение тактильной, температурной, вибрационной, суставно-мышечной чувствительности).

Для объективизации результатов клинического обследования применяются специальные шкалы:

— TSS (Total Symptom Score) — общая шкала симптомов (оценивают боль, жжение, парестезии, онемение);

— NISLL (Neuropathy Impairment Score Low Limb) — нейропатический дефицит в нижних конечностях;

— NDS (Neuropathic Disability Score) — шкала неврологических расстройств при нейропатии.

Повысить достоверность диагноза нейропатической боли позволяют нейрофизиологические методы исследования, самым распространенным из которых является электронейромиография, а также дополнительные методы, такие как биопсия, нейрорентгенология и др.

Углубленное обследование пациентов, предъявляющих жалобы на боль, преследует несколько целей:

— ранняя диагностика болевых форм нейропатии;

— дифференциальная диагностика нейропатической боли от ноцицептивной для выбора адекватной терапии;

— в дальнейшем — контроль эффективности патогенетического лечения.

В Европейских рекомендациях по лечению нейропатической боли (EFNS, 2010) средствами первой линии терапии большинства нейропатических синдромов называются препараты из классов антидепрессантов (в основном амитриптилинов) и антиконвульсантов (габапентин, прегабалин). Вторая линия терапии представлена опиоидами, альтернативными антиконвульсантами (топирамат, ламотриджин, валпроаты) и средствами локального действия (мази, кремы капсаицина и пластыри, содержащие лидокаин). Действительно, для перечисленных препаратов накоплена определенная доказательная база в отношении их способности облегчать состояние пациентов с нейропатической болью, но не стоит забывать, что это лишь симптоматическая терапия.

! Если выраженность симптомов нейропатии может уменьшаться или увеличиваться в зависимости от времени, то функция нерва без патогенетического лечения неотвратимо угасает. Кроме того, следует помнить, что боль возникает только у каждого пятого пациента с нейропатией, а безболевые формы нейропатии — наиболее опасные с точки зрения развития необратимых осложнений, также требуют активного выявления и патогенетического подхода к лечению.

В настоящее время единственным средством, для которого доказано влияние на патогенез нейропатии, является α -липоевая (тиоктавая) кислота. В патогенезе периферических нейропатий α -липоевая кислота (оригинальный препарат Тиоктацид, Meda Pharmaceuticals Switzerland GmbH) имеет следующие точки приложения:

- уменьшает выраженность окислительного стресса;
- улучшает эндоневральный кровоток;
- снижает активность NF-кВ;
- активирует синтез NO;
- улучшает утилизацию глюкозы нервной тканью;
- активирует синтез фактора роста нервов;
- активирует регенеративные процессы в периферических нервах;
- повышает скорость проведения импульса по нерву.

При анализе результатов клинических исследований по показателю NNT (количество пациентов, которым необходимо назначить препарат для достижения как минимум 50% обезболивания у одного больного) симптоматические средства первой линии (трициклические антидепрессанты и антиконвульсанты) демонстрируют сопоставимую эффективность. Примерно такой же показатель NNT (в пределах 4-6) получен для α -липоевой кислоты. Однако не следует забывать еще об одном критерии — безопасности. Ее наглядно демонстрирует показатель NNH — количество пациентов, которым необходимо назначить препарат для получения одного значимого побочного эффекта. По сравнению с адьювантными анальгетиками, для которых NNH находится в пределах 5-15, и опиоидами, характеризующимися высоким риском развития зависимости, α -липоевая

кислота практически не вызывает побочных эффектов, приводящих к отмене препарата.

Эффект снижения болевой симптоматики, неврологического дефицита и улучшения проводимости по нервам при назначении α -липоевой кислоты подтвержден у пациентов с алкогольной и диабетической полинейропатиями. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SYDNEY с участием 120 больных сахарным диабетом I или 2 типа, осложненным диабетической полинейропатией, участвовала и наша клиника.

Через 3 недели после начала внутривенных инфузий Тиоктацида 600 мг/сут отмечалось достоверное преимущество данной терапии перед плацебо в отношении влияния на симптомы нейропатии, которые оценивали по шкалам TSS, NIS и NDS, а также данным электромиографии.

Три недели, в течение которых развивается терапевтический эффект α -липоевой кислоты, имеют важное практическое значение. Пациентам необходимо объяснять, что препарат не обеспечивает быстрого обезболивания, но необходим для улучшения функций пораженных нервов и замедления прогрессирования заболевания.

Внутривенные инфузии не всегда приемлемы для пациентов, поэтому была разработана таблетированная форма Тиоктацида с улучшенными параметрами фармакокинетики (технология HR). Пик концентрации α -липоевой кислоты в плазме крови после приема таблетки Тиоктацида HR достигается через 20 мин, и по этому показателю таблетки не намного уступают парентеральному способу введения. У пациентов с нейропатией легкой и средней тяжести таблетки Тиоктацида HR позволяют обойтись без курса внутривенных инфузий, с которых обычно начинается ступенчатая терапия. Кроме того, в отличие от раствора Тиоктацида технология HR позволяет снизить коэффициент вариабельности уровня тиоктавой кислоты в плазме крови с 59 до 22%.

! Тиоктацид HR — единственная таблетированная лекарственная форма α -липоевой кислоты, у которой отсутствуют выраженные колебания концентрации в плазме крови, и это единственный препарат α -липоевой кислоты для перорального приема, который изучен в плацебо-контролируемых исследованиях.

Одним из них было исследование SYDNEY II, проведенное на базе трех клинических центров в России и двух в Израиле под руководством известных мировых экспертов в области нейропатий — профессора Dan Ziegler (Германия) и профессора Peter J. Dyck (клиника Мейо, США). Исследование проводилось в две фазы: фаза A — 7-дневный вводный период, в течение которого из исследования исключали пациентов, хорошо отвечающих на плацебо; фаза B — 5 недель рандомизированного двойного слепого назначения Тиоктацида HR в сравнении с плацебо. Первоначальная цель исследования — установить оптимальную дозу α -липоевой кислоты для перорального приема (600, 1200 или 1800 мг/сут), которая бы обеспечивала максимальную редукцию нейропатических симптомов и нейропатического дефицита по шкалам TSS и NIS при хорошей переносимости. В исследование включили 181 пациента с симптоматической диабетической полинейропатией. Был получен неожиданный

результат: доза 600 мг/сут Тиоктацида HR при пероральном приеме обеспечивала такую же эффективность лечения, как и более высокие дозы — 1200 и 1800 мг/сут. Единственным преимуществом высокой дозы оказалось более быстрое купирование нейропатических симптомов. Тиоктацид HR в дозе 1800 мг/сут продемонстрировал достоверный терапевтический эффект уже через неделю терапии ($p < 0,05$ при сравнении результатов по шкале TSS между группами Тиоктацида и плацебо). Дозы 600 и 1200 мг/сут обеспечивали статистически достоверное улучшение по сравнению с плацебо, начиная со второй недели лечения. Согласно результатам исследования SYDNEY II оптимальной суточной дозой α -липоевой кислоты для перорального приема является 600 мг.

Одним из наиболее распространенных вариантов нейропатического болевого синдрома является поясничная радикулопатия, при которой вследствие латерального выпячивания грыжи межпозвонкового диска повреждается корешок спинномозгового нерва. Острую боль в спине при данном синдроме достаточно быстро можно купировать путем глюкокортикоидной блокады, однако при этом остаются симптомы поражения корешка нерва: онемение, парестезии, слабость в ноге. В этой ситуации для патогенетической терапии также может с успехом применяться α -липоевая кислота. В рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании итальянских авторов на 60-й день лечения эффекты тиоктавовой кислоты в дозе 600 мг/сут на симптомы радикулярной нейропатии и проводимость нервного импульса по бедренному нерву превышали таковые ацетил-L-карнитина в дозе 1180 мг/сут.

Таким образом, алгоритм лечения пациентов с нейропатической болью вследствие заболеваний периферической нервной системы включает несколько видов терапии: этиотропную, патогенетическую и симптоматическую. Возможности этиотропного лечения при нейропатиях, как правило, ограничены. Например, при сахарном диабете это — достижение стойкого контроля гликемии, при алкогольных нейропатиях — полный откат от алкоголя. Симптоматическая терапия в виде адьювантных анальгетиков (антидепрессантов, антиконвульсантов) и средств локального действия, как правило, ассоциируется с быстрым облегчением: выраженная нейропатическая боль уменьшается в первые дни, но длительный прием анальгетиков ограничен их побочными эффектами.

! Патогенетическая терапия с применением препаратов α -липоевой кислоты показана всем пациентам с нейропатическим болевым синдромом и может назначаться на длительное время. Помимо прямого влияния на патогенез нейропатии, α -липоевая кислота также оказывает противоболевой эффект, который развивается в первые 2-3 недели от начала лечения.

При вегетативно-трофических осложнениях нейропатий для стимуляции регенерации тканей целесообразно включение в схему лечения препаратов с reparativeными свойствами, одним из которых является Солкосерил. Основное преимущество Солкосерила заключается в его высокой безопасности и хорошей переносимости, в том числе у пожилых пациентов. Сведения о случаях передозировки препарата отсутствуют. Побочные эффекты развиваются крайне редко. Солкосерил совместим практически с любыми препаратами (за исключением парентеральных форм растительных экстрактов гинкго билоба, нафтилфорурила, бенциклина фумараты).

Подготовил Дмитрий Молчанов