

DOI: 10.29296/25877305-2018-05-05

## ТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА НЕЙРОПАТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

**И. Гладышев,****О. Папсуев,** кандидат медицинских наук

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр психиатрии и наркологии

им. В.П. Сербского» Минздрава России

**E-mail:** nauka.reab@gmail.com

*Аффективные и тревожные расстройства зачастую сопровождаются хроническим болевым синдромом. Это могут быть как головные боли или боли в спине, так и абдоминальная боль, боли в области сердца или в суставах. Нередко такие состояния представляют сложность для диагностики и терапии в первичной медицинской сети, поскольку не связываются напрямую с психическим расстройством. Традиционно для терапии хронического болевого синдрома – ассоциированного как с психической патологией, так и при соматических заболеваниях – использовались трициклические антидепрессанты. Однако в настоящее время существуют современные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, такие как Венлафаксин, доказавшие свою эффективность и безопасность при терапии хронического болевого синдрома.*

**Ключевые слова:** неврология, психиатрия, Венлафаксин, Венлафаксин  
Органика, хроническая боль, нейропатическая боль, антидепрессант.

**Для цитирования:** Гладышев И. Папсуев О. Терапия болевого синдрома нейропатического генеза при коморбидной психической патологии // Врач. – 2018; 29 (5): 23–26. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-05

**Х**ронический болевой синдром – распространенная медицинская проблема. Традиционно хроническую боль классифицируют в рамках 3 основных категорий – боль вследствие: заболевания или травмы ткани (ноцицептивная); поражения соматосенсорной системы (нейропатическая); сочетания ноцицептивных и нейропатических факторов (боль смешанного характера) [1].

Несмотря на схожую клиническую картину, причиной нейропатического болевого синдрома могут быть совершенно разные поражения периферической или центральной нервной системы (ЦНС). Как правило, пациенты высказывают жалобы на парадоксальное сочетание болевых ощущений и снижение чувствительности, вызванное поражением нервной ткани. Обычно это совершенно особые ощущения, которых

ранее пациенты никогда не испытывали. В отличие от другой неврологической симптоматики болевые ощущения трудно объективизировать. Они имеют как физиологические аспекты, так и не менее важный психоэмоциональный компонент. Характеристика сенсорных нарушений является ключевой для постановки правильного диагноза и дифференциации боли с другими ее видами.

Изучение механизмов патогенеза нейропатического болевого синдрома показало, что повреждения нервных волокон приводят к необратимым изменениям в нервной системе, что и отличает данный вид боли от других при сохранной ноцицептивной системе.

Похоже, что в патофизиологии нейропатической боли задействованы несколько механизмов, и, что важно, многие из них не зависят напрямую от этиологических факторов; так, общие механизмы нейропатического синдрома могут наблюдаться у пациентов с разными видами патологии (например, при постгерпетической невралгии и болевой форме полинейропатии). К схожей симптоматике могут приводить разные патофизиологические механизмы. Болевые ощущения возникают из-за эктопической активности, когда пароксизмальные болевые импульсы проходят по афферентным путям без какой-либо внешней стимуляции. В физиологических условиях активация немиелинизированных ноцицептивных С-волокон и маломиелинизированных А $\delta$ -волокон указывает на возможное повреждение тканей с высоким порогом болевой чувствительности при механическом, термическом и химическом воздействии. При нейропатическом болевом синдроме данные физиологические состояния существенно меняются. После повреждения периферических афферентных путей спонтанная активность регистрируется как в поврежденных, так и в соседних неповрежденных волокнах.

Поражение ноцицептивной системы и снижение порога болевой чувствительности связывают с изменениями в работе вольтаж-зависимых натриевых каналов на терминалах ноцицепторов, что, в свою очередь, происходит из-за функциональных мутаций гена *SCN9A* [2, 3]. Некоторые исследователи указывают, что и другие ионные каналы, в том числе вольтаж-зависимые калиевые каналы, претерпевают изменения в ходе поражения периферической ноцицептивной системы [4].

Вторичная аллодиния и гипералгезия связаны с задействованием ЦНС и ее сенситизацией в результате эктопической активности в первичных афферентных ноцицептивных волокнах. Продолжающиеся разряды в периферических афферентных волокнах приводят к постсинаптическим изменениям, фосфорилированию NMDA- и AMPA-рецепторов в ноцицептивных нейронах второго порядка или экспрессии вольтаж-зависимых натриевых каналов. Такие изменения индуцируют нейрональную гипервозбу-

димость, которая позволяет низкопороговым А $\beta$ - и А $\delta$ -механочувствительным волокнам активировать ноцицептивные нейроны второго порядка. Клинически это проявляется тем, что обычно безобидные тактильные стимулы, такие как поглаживание или покалывание, становятся болезненными [5].

Данный процесс каскадно усиливается также факторами воспаления, цитокинами, фактором некроза опухоли- $\alpha$ , сопровождается потерей ГАВАергических интернейронов, ингибирующих путей опиоидной и моноаминергических систем.

Вследствие изложенного для терапии нейропатической боли должны применяться другие методы лечения, как правило, неэффективные при ноцицептивной боли. В связи с этим важно иметь полный медицинский анамнез и результаты диагностического обследования, что поможет дифференцировать нейропатическую боль и ноцицептивную и установить правильный диагноз. Для определения выраженности повреждения нервной ткани, помимо клинических данных, могут быть полезными электрофизиологические методы обследования и биопсия.

Нейропатическая боль в клинической картине любой соматической патологии серьезно ухудшает качество жизни (КЖ) пациентов. Нередко больные обращаются к врачу спустя год после возникновения первых симптомов [6]. Коморбидная психическая патология редко принимается во внимание врачами-интернистами, что подчас приводит к худшему ответу на терапию и дальнейшему снижению КЖ [7]. Длительно существующий болевой синдром сопровождается изменениями в аффективной сфере, формированием образа так называемого хронического больного. Нейропатическая боль наблюдается в популяции в среднем с частотой 8% и нередко сочетается с коморбидной психической патологией [8, 9]. По данным F. Radat и соавт. [10], коморбидность нейропатической боли и аффективных расстройств на протяжении всей жизни достигает практически 50%, а коморбидность нейропатической боли и тревожных расстройств — 40%. Авторы указывают на то, что катастрофизация как наиболее частый тип реагирования являлась основной независимой переменной, связанной не только с тревогой и расстройствами настроения, но и с нарушениями сна, снижением КЖ.

По данным литературы, высокая распространенность хронического болевого синдрома, в частности нейропатического генеза, связана и с недостатком эффективных терапевтических мер. В то время как при ноцицептивной боли анальгетики обеспечивают нестероидные противовоспалительные препараты и опиоидные средства, современная лекарственная терапия обладает куда меньшей эффективностью в отношении нейропатической боли [11]. Один из препаратов, используемых при нейропатических болях, — Венлафаксин. Венлафаксин считается первым синтезированной

ным селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), одним из так называемых тимоаналептиков III поколения. Показания к его применению включают в себя депрессивное расстройство, тревожное расстройство, паническое расстройство, социальную фобию [12]. Существуют данные, указывающие на важность сбалансированного ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина для достижения анальгетического эффекта. В других исследованиях указано на относительную неэффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) при лечении болевого синдрома. Вместе с тем СИОЗС были предметом исследований в данной области ввиду того, что доказана эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА) в отношении редукции боли, из чего был сделан вывод, что именно ингибирование обратного захвата норадреналина, а не серотонина, играет решающую роль при анальгезии. Для лечения нейропатической боли Венлафаксин формально не апробирован, но существуют перспективные данные о его использовании в качестве анальгетического агента [13].

Венлафаксин – бициклический антидепрессант, существующий в виде рацемической смеси 2 равных изомеров R (-) и S (+). Основной его метаболит – О-дезметилвенлафаксин – описывается как высокоактивный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина [14, 15]. Исследования показывают, что серотонинергическое действие препарата проявляется в низких дозах (<100 мг/сут), в то время как норадренергическое действие «включается» при повышении доз до 100–375 мг/сут [16]. Период полувыведения Венлафаксина – в среднем 5 ч, О-дезметилвенлафаксина – в среднем 11 ч, время достижения пиковой концентрации – соответственно 2 и 3 ч, а для пролонгированных форм препарата – соответственно 5,5 и 9 ч. Эти данные следует учитывать в клинической практике для расчета оптимального времени приема препарата ввиду неравномерности проявлений нейропатической боли в течение суток. Исходя из существующих данных, предполагают, что эффективность Венлафаксина в лечении нейропатических болей проявляется при дозе не менее 150 мг/сут [17, 18].

Для увеличения качества терапевтического вмешательства следует учитывать неблагоприятные эффекты препарата. Выявленные у ряда пациентов, принимающих Венлафаксин, нарушения сердечной проводимости, гипонатриемия и артериальная гипотония или гипертензия обуславливают тщательный контроль состояния сердечно-сосудистой системы. Кроме того, при прекращении приема препарата следует постепенно снижать дозу в течение нескольких недель во избежание синдрома отмены, выявленного в ряде исследований [19]. В то же время из препаратов группы тимоаналептиков с доказанной эффективностью при

нейропатической боли, к которым относятся также ТЦА и дулоксетин, Венлафаксин обладает одним из наиболее благоприятных профилей побочных эффектов благодаря тому, что не имеет сродства к мускариновым, холинергическим, гистаминовым, бензодиазепиновым и  $\alpha_1$ -адренорецепторам.

Нейропатический синдром крайне сложно лечить, существует обширный перечень препаратов для борьбы с ним. Данные систематизированных обзоров, в которых использовали как объективные, так и субъективные методы оценки, свидетельствуют о клинически отчетливом противоболевом эффекте Венлафаксина, и исследователи настоятельно рекомендуют клиницистам, сталкивающимся с необходимостью купировать болевой синдром при нейропатиях, принимать в расчет возможности этого препарата [13, 20]. Венлафаксин – безопасный, хорошо переносимый препарат для симптоматической терапии нейропатической боли, не уступающий в эффективности другим лекарственным средствам. При наличии коморбидной аффективной и тревожной патологии он может рассматриваться как препарат выбора. Следует приветствовать дальнейшие исследования в целях расширения объема данных по этой теме, определения режима корректного дозирования и распознавания пациентов-респондеров.

**ВЕНЛАФАКСИН**  
антидепрессант **ОРГАНИКА**

Профилактика и лечение депрессий различной этиологии

*Жизнь ярче, чем кажется!*

ВЕНЛАФАКСИН ОРГАНИКА 37,5 мг  
ВЕНЛАФАКСИН ОРГАНИКА 75 мг  
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой  
ОРГАНИКА

**ОРГАНИКА**  
Вместе к исцелению!  
www.organica-nk.ru

г. Новокузнецк, Кузнецкое ш. 3,  
тел. (3843) 994-286, 994-205  
e-mail: inform@organica.ru

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Хронический болевой синдром, особенно в сочетании с тревожной или депрессивной симптоматикой, как и любая хроническая патология, ограничивает профессиональные и личные возможности человека, заставляет его отказываться от привычных жизненных стереотипов, нарушает жизненные планы, что ведет к осязаемому снижению КЖ. Финансовое бремя, которое нередко ложится на плечи пациента, может являться фактором, способствующим снижению приверженности лечению, что обосновывает использование лекарственных форм — генериков оригинального препарата. Оригинальный Венлафаксин (Эффексор) в Российской Федерации никогда не был зарегистрирован. В отечественном сегменте рынка присутствует Венлафаксин Органика. Имеются актуальные достоверные данные о его биоэквивалентности другому известному генерическому препарату — Велаксин. Хотя и следует учитывать различия в переносимости воспроизведенных форм лекарственных средств, данные литературы свидетельствуют о возможностях корректного назначения препаратов-генериков, не опасаясь их несовершенства [21].

## Литература

1. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective // Nat. Clin. Pract. Neurol. – 2006; 2: 95–106.
2. Lai J., Hunter J., Porreca F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain // Curr. Opin. Neurobiol. – 2003; 13: 291–7.
3. Bahia P., Suzuki R., Benton D. et al. A functional role for small-conductance calcium-activated potassium channels in sensory pathways including nociceptive processes // J. Neurosci. – 2005; 25: 3489–98.
4. Dib-Hajj S., Black J., Waxman S. Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain // Pain Med. – 2009; 10: 1260–9.
5. Ducreux D., Attal N., Parker F. et al. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia // Brain. – 2006; 128: 963–76.
6. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль / М.: Боргес, 2007.
7. Edwards R., Giles J., Bingham C. 3<sup>rd</sup>. et al. Moderators of the negative effects of catastrophizing in arthritis // Pain Med. – 2010; 11: 591–9.
8. Bouhassira D., Lanteri-Minet M., Attal N. et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population // Pain. – 2008; 136: 380–7.
9. Smith B., Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life // Curr. Pain Headache Rep. – 2012; 16: 191–8.
10. Radat F., Margot-Duclot A., Attal N. Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicentre cohort study // Eur. J. Pain. – 2013; 17 (10): 1547–57.
11. Cohen S., Mao J. Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications // BMJ. – 2014; 348: f7656.
12. Gold Standard, Inc. Venlafaxine. Clinical Pharmacology [database online]. <http://www.clinical-pharmacology.com> (accessed 20 April 2016).
13. Aiyer R. et al. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review // Pain Med. – 2017; 18 (10): 1999–2012. DOI: 10.1093/pm/pnw261.
14. Wang C., Howell S., Scatina J. et al. The disposition of venlafaxine enantiomers in dogs, rats, and humans receiving venlafaxine // Chirality. – 1992; 4: 84–90.
15. Holliday S., Benfield P. Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression // Drugs. – 1995; 49 (2): 280–94.
16. Preskorn S. Pharmacotherapeutic profile of venlafaxine // Eur. Psychiatry. – 1997; 12 (Suppl. 4): 285–94.
17. Sansone R., Sansone L. Pain, pain, go away // Psychiatry (Edgmont). – 2008; 5 (12): 16–9.
18. Yucel A., Ozyalcin S., Koknel Talu G. et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: A double blind, placebo controlled study // Eur. J. Pain. – 2005; 9 (4): 407–16.
19. Dworkin R., O'Connor A., Audette J. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update // Mayo Clin. Proc. – 2010; 85 (3 suppl.): 3–14.
20. Trouvin A. et al. Efficacy of Venlafaxine in Neuropathic Pain: A Narrative Review of Optimized Treatment // Clin. Ther. – 2017; 39 (6): 1104–22.
21. Гладышев И.О., Бородулина Е.В., Папсуев О.О. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина Венлафаксин Органика: результаты исследования биоэквивалентности // Соц. и клин. психиат. – 2017; 27 (3): 86–93.

## ТHERAPY FOR NEUROPATHIC PAIN SYNDROME IN COMORBID MENTAL DISORDERS

**I. Gladyshev; O. Papsuev, Candidate of Medical Sciences**

*Moscow Research Institute of Psychiatry, Branch, V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia*

*Affective and anxiety disorders are often accompanied by chronic pain syndrome. These can be both headache or back pain and abdominal pain, heart or joint pain. These conditions are frequently difficult to diagnose and treat in the primary healthcare network because they are not directly associated with mental disorder. Traditionally, tricyclic antidepressants have been used to treat chronic pain syndrome that is associated with both mental pathology and somatic diseases. However, there are currently available selective serotonin and noradrenergic reuptake inhibitors, such as venlafaxine that has proven its efficacy and safety in the therapy of chronic pain syndrome.*

**Key words:** neurology, psychiatry, venlafaxine, venlafaxine organica, chronic pain, neuropathic pain, antidepressant.

**For citation:** Gladyshev I., Papsuev O. Therapy for neuropathic pain syndrome in comorbid mental disorders // Vrach. – 2018; 29 (5): 23–26. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-05