



DOI: 10.31636/pmjua.v4i2.1

Нейропатичний біль: механізми розвитку, принципи діагностики та лікування

Дмитрієв Д. В.^{1,2}, Прудіус П. Г.², Залецька Л. А.¹, Лисак Е. В.^{1,2}, Рудницький Ю. В.², Коренчук Н. І.²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

²Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр

Резюме: Нейропатичний біль – це біль, спричинений захворюванням або вогнищевим пошкодженням соматосенсорної нервової системи. Поширеність хронічного болю з нейропатичними ознаками у різних країнах оцінюють у межах 7–10%. Пошкодження нервової системи може відбуватися на рівні периферичних нервів, сплетень і задніх корінців (периферичний нейропатичний біль) або спинного і головного мозку (центрального невропатичний біль). В основі нейропатичного болю лежить патологічна активація шляхів проведення болю. Нейропатичний біль виникає при діабетичній полінейропатії частіше, ніж при всіх разом узятих полінейропатіях іншої етіології. Гіперглікемія є головною причиною виникнення та прогресування хронічних ускладнень цукрового діабету. Оскільки причину болю рідко можна вилікувати, лікування зазвичай симптоматичне. Нейропатичний біль, як правило, погано контролюється застосуванням анальгетиків. Менеджмент НБ розпочинають з консервативної фармакотерапії, перш ніж застосувати методи інвазивного знеболення. Хоча препаратів, які можуть використовуватися у пацієнтів з ДПН, досить багато, купірувати больовий синдром за допомогою монотерапії вдається далеко не у всіх. Крім того, хворий може не переносити повну терапевтичну дозу препарату. Все це диктує необхідність використання комбінованої терапії.

Ключові слова: біль, невропатичний біль, сенситизація, діабетична периферична нейропатія, анальгезія.

Етіологія, епідеміологія, значення та актуальність

За визначенням міжнародної асоціації дослідження болю (IASP), нейропатичний біль – це біль, спричинений захворюванням або вогнищевим пошкодженням соматосенсорної нервової системи.

Пошкодження нервової системи може відбуватися на рівні периферичних нервів, сплетень і задніх корінців (периферичний нейропатичний біль) або спинного

і головного мозку (центрального невропатичний біль). В основі нейропатичного болю лежить патологічна активація шляхів проведення болю.

Захворювань, які б могли бути причиною розвитку НБ, досить багато: цукровий діабет (больова діабетична полінейропатія), радикулопатії, герпетична інфекція (постгерпетична невралгія), ВІЛ-асоційована нейропа-

тія, фантомні болі, алкогольна НП, післяопераційний НБ, розсіяний склероз, невралгія трійчастого нерва, пошкодження спинного мозку, інсульт і онкопатологія тощо (табл. 1).

За даними великих епідеміологічних досліджень, у різних країнах поширеність хронічного болю з нейропатичними ознаками оцінюють у межах 7–10 % [1, 2].

Можна припустити, що поширеність НБ буде збільшуватися внаслідок глобального старіння населення, підвищення захворюваності на цукровий діабет, збільшення виживаності хворих онкологічного профілю після хіміотерапії.

Хронічним НБ частіше страждають жінки (8 % проти 5,7 % у чоловіків) і пацієнти віком > 50 років (8,9 % проти 5,6 % осіб віком < 49 років) із найчастішим ураженням нижньої ділянки спини і нижніх кінцівок, ший та верхніх кінцівок [3].

При наявності нейропатичного болю знижується якість життя хворих, їх працездатність, соціальна адаптація й загальне самопочуття.

НБ сприяє посиленню тривоги, депресії і порушень сну, порушує фізичне і психічне функціонування хворих.

Загальновідомо, що ДН у більшості випадків є причиною ампутації кінцівок, якій (у 85 %) передують виразкові дефекти. За даними International Working Group on the Diabetic Foot [4], від 40 до 70 % всіх ампутацій нижніх кінцівок пов'язано з цукровим діабетом.

Епідеміологічні дослідження, проведені в США, показали, що нейропатичний біль виникає при діабетичній полінейропатії частіше, ніж при всіх разом узятих полінейропатіях іншої етіології.

За даними дослідження EPIC, нейропатичний біль при діабетичній полінейропатії за поширеністю поступається тільки болю в спині (поперекової та шийної радикулопатії).

Таблиця. 1. Захворювання, що можуть бути причиною НБ

Нейропатичний біль	
Периферичний	Центральний
Больова форма діабетичної нейропатії	Центральний післяінсультний біль
Невралгія трійчастого нерва	НБ, пов'язаний із травмою спинного мозку
Біль, пов'язаний із травмою периферичних нервів	Центральний НБ, пов'язаний із розсіяним склерозом
Больова радикулопатія	
Постгерпетична невралгія	

Відповідно до цих даних, проведене у Німеччині обстеження > 12 тис. пацієнтів із хронічним боєм, як ноцицептивного, так і нейропатичного типу, показало, що у 40 % осіб наявні принаймні деякі характеристики НБ (такі як печіння, оніміння, поколювання), особливо у пацієнтів з хронічним боєм у спині та радикулопатією [5].

Відомо, що гіперглікемія є головною причиною виникнення та прогресування хронічних ускладнень цукрового діабету. Зв'язок між підвищеним рівнем цукру крові й численними ускладненнями, що виникають у хворих на цукровий діабет, досить наочно підтверджений низкою клінічних досліджень, зокрема таких, як DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) та UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study).

Результати дослідження DCCT свідчать, що на тлі жорсткого контролю глікемії у хворих діабетом 1-го типу значно знижується ризик виникнення хронічних ускладнень, зокрема діабетичної нейропатії — на 60 %. Дослідження UKPDS показало, що зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у хворих на діабет 2-го типу лише на 1 % знижує ризик виникнення мікросудинних уражень на 37 %, уражень периферичних судин — на 43 %, а летальність, пов'язану з цукровим діабетом, — на 21 %.

Отже, дані свідчать про ефективність жорсткого контролю глікемії в профілактиці ускладнень у хворих на цукровий діабет. Проте це не дає стовідсоткового ефекту навіть при наблизненні рівня глюкози крові до фізіологічних значень.

Діабетична полінейропатія (ДПН) спостерігається приблизно у 50 % хворих на цукровий діабет, тоді як нейропатичний біль відзначається в 11–24 % хворих з полінейропатією, що залежить від типу діабету і “стажу” цукрового діабету.

Поширеність діабетичної нейропатії (ДН) у пацієнтів зі стажем 10 років на ЦД 1 типу становить 20,9 %, а при ЦД типу – 2–5,8 % (Oxford Community Diabetes Study).

У людей із ЦД хронічний біль зустрічається частіше, ніж у популяції.

Не у всіх пацієнтів з периферичною нейропатією або центральною нервовою травмою розвивається НБ. Так, результати великого когортного дослідження за участю хворих на цукровий діабет показали, що загальна поширеність симптомів НБ у пацієнтів з клінічною нейропатією становить 21 %, однак збільшується до 60 % в осіб із тяжкою клінічною нейропатією [6].

Як правило, в багатьох випадках нейропатичний біль погано піддається лікуванню.

Це свідчить про високу соціальну і медико-економічну значущість проблеми діагностики та лікування нейропатичного болю [29, 31, 32].

Патогенез

Механізми розвитку нейропатичного болю

Причиною розвитку нейропатичного болю (НБ) є ураження соматосенсорної системи. Закінчення соматосенсорної системи (ССС) мають пропріо-, термо-, хемо-, механо-, ноцицептори, за допомогою яких ми маємо змогу відчувати дотик, біль, тиск, положення тіла в просторі, рух та вібрацію. Від рецепторів соматосенсорної системи сигнали через периферичні А β -, А δ - та С-волокна прямують через спинний мозок, таламічні ядра – до соматосенсорної кори.

Ураження ССС на будь-якій з цих ділянок можуть призвести до невпорядкованої та зміненої передачі сенсорних сигналів.

Між механізмами розвитку нейропатичного болю та болю запального характеру існують принципові відмінності, що відображається на різниці клініки та підходах в лікуванні.

Для розуміння НБ в патогенезі можна виділити кілька ключових моментів:

1. В умовах патології на поверхні С-волокон з'являється велика кількість натрієвих каналів, що приводить до ектопічної активності ноцицепторних волокон.
2. Зміна збудливості рецепторів.
3. Ефаптична передача збудження (з волокна на волокно).

Посилена аферентація больових стимулів приводить до зміни збудливості ноцицептивних нейронів ганглія заднього корінця і заднього рогу та формування феномену центральної й периферичної сенситизації (табл. 2).

Існують низхідні гальмівні (антиноцицептивні) сигнали, що реалізуються через серотонінову та норадренергічну медіаторні системи та проходять від сірої речовини навколо водопроводу і ростровентральних відділів до задніх рогів СМ.

Є дані, що у пацієнтів з больовою формою ДПН відбувається зміна метаболізму в таламусі, якої не відбувається у пацієнтів з безбольовою формою.

Пошкоджуючий вплив надлишку глюкози реалізується через активацію кількох метаболічних реакцій:

- активація поліолового шляху обміну глюкози шляхом активації альдозоредуктази;
- активація процесів глікозилювання;
- підвищення активності протеїнкінази С;
- підвищена активність гексозамінового шляху.

Запуск цих реакцій викликає ряд патофізіологічних зрушень, які й є причиною розвитку діабетичної нейропатії:

- мікроангіопатичне ураження *vasa nervorum* і розвитку хронічної ендоневральної ішемії;
- збільшення утворення вільних радикалів та їх токсичного впливу на нейрони і ослаблення антиоксидантного захисту;
- утворення кінцевих продуктів глікозилювання;
- дефіцит міоїнозитулу;
- порушення мікроциркуляції;
- акселерація атеросклерозу;
- активація фактора росту фібробластів та порушення функції колагену I і IV типів, ліпопротеїнів, імуноглобуліну G, ламініну, гепарансульфату, протеогліканів;
- активуванням і фосфорилуванням цитозольної фосфоліпази А2;
- посиленого утворення вазоконстрикторних простагландинів, які протистоять NO-залежній вазодилатації.

Активація означених механізмів, у свою чергу, викликає ряд інших біохімічних порушень, серед яких важливе місце посідає так званий оксидативний стрес – утворення високоактивних перекисних сполук і реактивних сполук кисню, що здатні безпосередньо пошкоджувати клітини.

Таблиця 2. Центральні й периферичні механізми нейропатичного болю при ЦД (в модифікації за Tesfaye)

Периферичні механізми	Центральні механізми
1. Зміна розподілу натрієвих і кальцієвих каналів на мембранах клітин	1. Центральна сенситизація: гіперзбудливість, спонтанна активація нейронів
2. Зміна експресії нейропептидів	2. Дисбаланс збуджуючих та інгібуючих нейротрансмітерів, особливо в низхідних провідних шляхах і первинній сенсорній корі (субстанція Р, глутамат, гамма-аміномасляна кислота, серотонін, норадреналін та ін.
3. Симпатичний спраутинг (розростання аксонів)	3. Підвищена васкуляризація таламуса
4. Втрата інгібуючих стимулів від спинного мозку	4. Ремоделювання (пластичність) сенсорної кори
5. Зміна периферичної мікроциркуляції	
6. Атрофія, дегенерація, регенерація аксонів	
7. Ураження дрібних волокон	
8. Посилене надходження глюкози в аксони	

Отже, пошкодження периферичних нервів при ЦД зумовлене метаболічними порушеннями і мікроангіопатією, викликаними хронічною гіперглікемією і серцево-судинними факторами ризику.

Патогенез болю при діабетичній полінейропатії

Нейропатичний біль може бути присутнім на будь-якій стадії розвитку ДПН – від субклінічної до важкої в поєднанні з остеоартропатією Шарко і нейропатично інфікованими виразками стопи.

Слід зазначити, що не у всіх пацієнтів з ДПН присутній специфічний больовий синдром; у деяких випадках вона може перебігати без нього.

“Позитивні сенсорні симптоми”, тобто біль і парестезії, вважаються ознакою активної дегенерації й порушення регенерації нервових волокон, в той час як по мірі загибелі сенсорних волокон наростають “негативні симптоми” – зниження і втрата різних видів чутливості.

Виходячи з цієї гіпотези, больовий синдром при БДПН рано чи пізно повинен самостійно минати, поступаючись місцем втраті чутливості, але перевірка цієї гіпотези дає суперечливі результати: в одному дослідженні з динамічним спостереженням від 3 до 4 років больовий синдром зменшився у 88 % хворих паралельно з наростанням зниження чутливості; в іншій роботі значущих змін вираженості болю за 4 роки не відбулося; в третьому випадку у трьох чвертей пацієнтів болі посилювалися, а в інших – майже порівну зменшилися або не змінилися.

Вважається, що при БДПН уражені так звані дрібні нервові волокна, причому ізольована або переважна сенсорна нейропатія дрібних волокон може існувати при СД окремо або до ураження довгих волокон. Однак пояснити больовий синдром виключно ураженням дрібних волокон не вдається – у певного відсотка хворих є ураження дрібних волокон, але немає болю, і навпаки.

Парадоксальним залишається й існування так званої “больової нечутливої нейропатії” (англ. – “*painful painless leg*”, або “больова безбольова нога”), при якій сильний больовий синдром поєднується з повною втратою всіх видів чутливості в нижніх кінцівках.

До них належать активація поліолового шляху окислення глюкози з внутрішньоклітинним накопиченням сорбітолу й інозитолу, гіпоксія та ішемія нервів, посилення окисного стресу, надлишкова продукція кінцевих продуктів глікозилювання, ліпідні порушення, включаючи дефіцит гамма-ліноленової кислоти, підвищення активності протеїнкінази С та інших протеїнкіназ, ендотеліальна дисфункція, дефіцит інсуліну і С-пептиду, нейтротрофічні фактори, активація полі-АДФ-рибозополімерази (PARP) і т. д.

Чітких морфологічних або функціональних відмінностей периферичних нервів у хворих з БДПН і безбо-

лювою ДПН не виявлено, крім зміни щільності дрібних волокон (внутрішньошкірних і рогівкових) при БДПН. Однак які саме механізми відповідають за розвиток БДПН, до кінця не ясно. Ймовірно, генез будь-якого нейропатичного болю неспецифічний, подібний при різних захворюваннях, але навіть різні механізми можуть викликати однакові симптоми, і в одного й того ж пацієнта таких механізмів може бути безліч.

Не спростована й та думка, що гіперглікемія сама по собі може викликати гіпералгезію, незалежно від структурних уражень нерва.

Одним із продуктів неповного розщеплення глюкози є метилглюксаль, який, можливо, і є однією з причин розвитку підвищеної чутливості до болю – шляхом модифікації активності натрієвого каналу, який бере участь у сприйнятті больових стимулів, викликаючи гіпералгезію до теплових і механічних подразників. Виявлено, що рівень метилглюксалу при БДПН вищий, ніж при безбольовій ДПН.

За останні роки важливу роль у генезі БДПН стали відводити імунним клітинам, мікроглії і нейронам ЦНС. Так, клітини мікроглії спинного мозку в умовах гіперглікемії активуються, виробляють велику кількість прозапальних цитокінів, які можуть індукувати і підтримувати нейропатичний біль. Підвищення концентрації прозапальних цитокінів і фактора некрозу пухлини- α при БДПН (але не при безбольовій ДПН) виявлено в макрофагах.

Важливе місце посідає пошкодження мікроциркуляторного русла в басейнах нервових стовбурів (*vasa nervorum*): так, при гострій інсуліновій нейропатії відзначаються зміни цих мікросудин, близькі до таких при проліферативній ретинопатії, з різким підвищенням проникності й порушенням мікроархітекtonіки.

При БДПН задіяно дві групи механізмів підвищення чутливості до болю: периферична сенситизація і центральна сенситизація. Периферична сенситизація – зниження порогу чутливості периферичних закінчень нервів, що відповідають за рецепцію болю, у відповідь на вплив медіаторів запалення та інших перерахованих речовин, продукція яких посилюється при гіперглікемії. Звідси вплив слабких больових подразників може сприйматися набагато сильніше (гіпералгезія), а невольових подразників – як болючих (алодинія).

Центральна сенситизація обумовлена підвищенням нейрональної активності і розширенням рецепторних полів у спинному мозку, таламусі і сенсорній корі, що також веде до посилення центральної перцепції болю та його генералізації, а отже, до посилення відчуття спонтанних болів, гіпералгезії й алодинії.

У дослідженнях з використанням магнітно-резонансної томографії (МРТ) та спектроскопії вдалося встановити, що ДПН супроводжується патологічними

змінами в спинному мозку у вигляді його субатрофії, зміни кровотоку в таламусі (гіперперфузія при БДПН і гіперперфузія при безбольовій ДПН), нейрохімічними змінами, що вказують на порушення функції таламічних нейронів, дисбалансом збуджуючих і гальмівних нейромедіаторів. Особливий інтерес дослідників привертають дані про зміну обсягу і щільності деяких ділянок первинної сенсорної кори (задня центральна борозна великих півкуль), аж до її фокусної атрофії, найбільш вираженої саме при больовій нечутливій нейропатії [29].

Отже, всі ці дані вказують на провідну роль ЦНС у генезі больового синдрому при БДПН, що й робить препарати центральної дії провідними в знеболюючій терапії цього стану.

Активация поліолового шляху

Альдозоредуктаза, ключовий фермент поліолового шляху обміну глюкози, у звичайних умовах слугує для знешкодження токсичних альдегідів з утворенням алкогolu.

Даний шлях активується лише в умовах гіперглікемії. В умовах гіперглікемії глюкоза в ході відновної реакції за участі ферменту альдозоредуктази перетворюється в сорбітол, з якого в процесі окислювальної реакції під дією сорбітолдегідрогенази утворюється фруктоза. У процесі відновлення глюкози до сорбітолу за участі альдозоредуктази використовується велика кількість НАДФ•Н – сполуки, що конче необхідна для відновлення глутатіону – універсального внутрішньоклітинного антиоксиданту. Його недостатність суттєво ослаблює

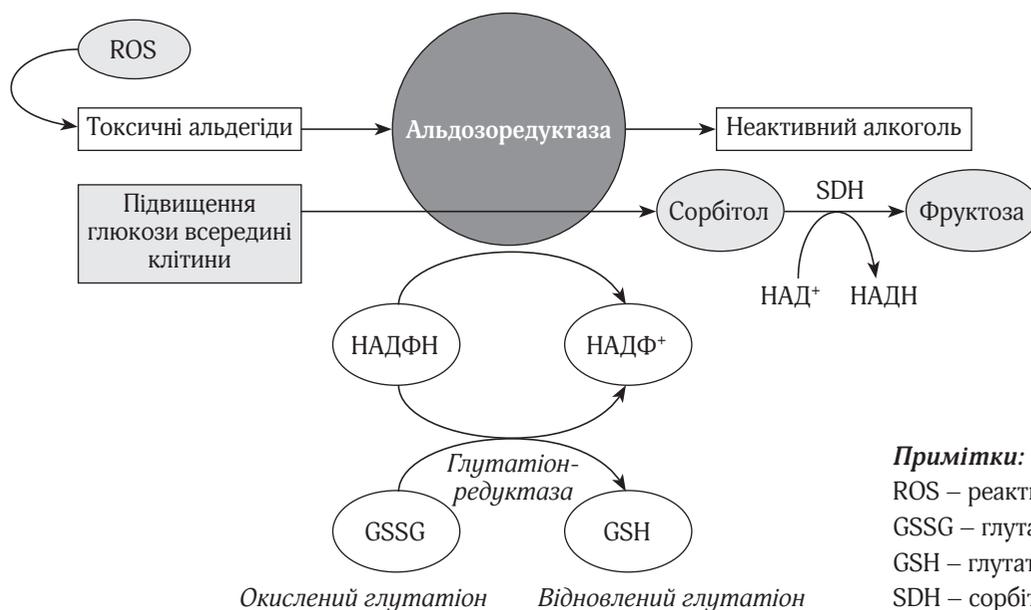
систему антиоксидантного захисту і таким чином підвищує можливість пошкодження клітини внаслідок активзації оксидативного стресу [51, 7] (схема 1).

Підвищене утворення кінцевих продуктів неферментного глікозилювання (КПНГ)

За умов гіперглікемії глюкоза неензиматичним шляхом здатна приєднуватись до молекули білка – це так званий процес глікозилювання. Підвищена активність процесів глікозилювання, за сучасними уявленнями, лежить в основі структурних і функціональних пошкоджень на клітинному й субклітинному рівнях, що можуть реалізуватись за участі кількох механізмів.

По-перше, приєднання глюкози до молекули білка приводить до структурної модифікації останнього з утворенням кінцевих продуктів неферментного глікозилювання (КПНГ). При цьому в процес глікозилювання можуть вступати й ті білки, що беруть участь у регуляції транскрипції певних генів.

По-друге, молекули КПНГ, потрапляючи на поверхню клітин, здатні порушувати передачу сигналу та взаємодію між клітинами й міжклітинним простором, внаслідок чого порушується функція клітин (зокрема, клітин ендотелію). По-третє, потрапляючи в кров у великій кількості, КПНГ взаємодіють з рецепторами до КПНГ, стимулюючи утворення великої кількості прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1, ІЛ-6), вазоконстрикторів (ендотелін-1), молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1) та ростових факторів, що порушують функцію судин і спри-



Примітки:

ROS – реактивні сполуки кисню;
GSSG – глутатіонсульфат;
GSH – глутатіон;
SDH – сорбітолдегідрогеназа

Схема 1. Механізм активзації поліолового шляху

ють передчасному розвитку атеросклерозу [8, 51] (схема 2).

Активация протеїнкінази С

В умовах підвищення глюкози всередині клітин мішеней значно зростає синтез діацилгліцеролу (схема 3), який є активатором класичних ізоформ ферменту протеїнкінази С ($-\beta$, $-\delta$, $-\alpha$) [9, 10, 11, 12]. Наслідком активації протеїнкінази С є значна кількість негативних змін, у першу чергу на генному рівні, які спричинюють розвиток судинної дисфункції. Установлено, що при підвищенні активності окремих ізоформ про-

теїнкінази С знижується активність ендотеліальної NO-синтази, внаслідок чого знижується синтез NO-молекули, яка відіграє важливу роль в регуляції процесу вазодилатації. Навпаки, на тлі підвищеної активності протеїнкінази С посилюється синтез вазоконстрикторної субстанції – ендотеліну-1, що призводить до підвищення артеріального тиску. Крім того, на тлі підвищеної активності протеїнкінази С збільшується синтез фактора росту тромбоцитів (ТРФ- β), фібрoneктину, інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1), що призводить до зростання коагуляційного потенціалу крові та збільшує ризик тромботичних ускладнень [13, 14, 15, 16, 51] (схема 3).

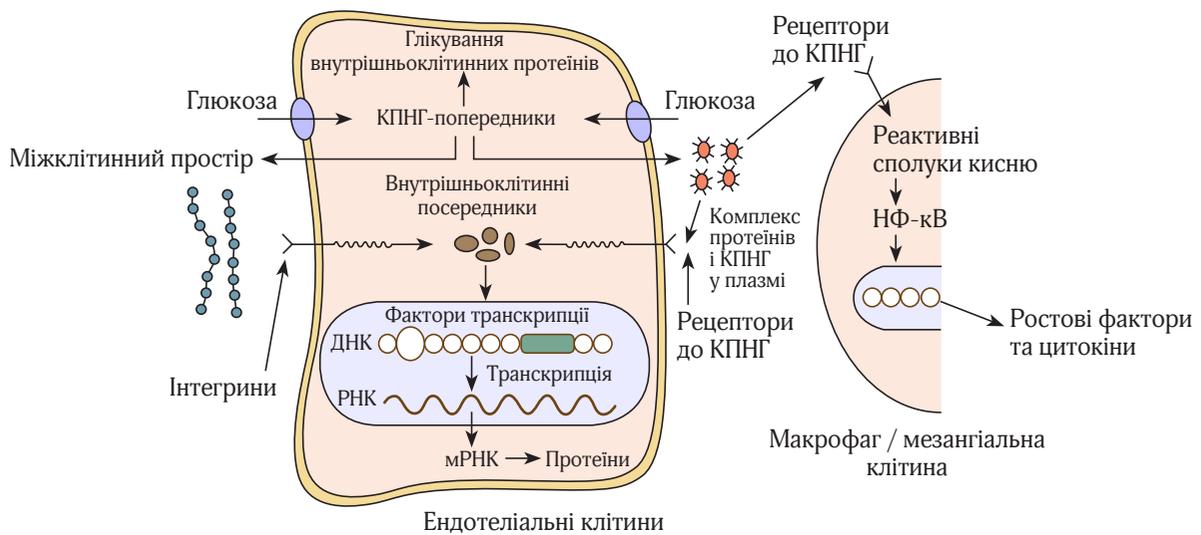


Схема 2. Механізм утворення кінцевих продуктів неензиматичного глікозилування (КПНГ)

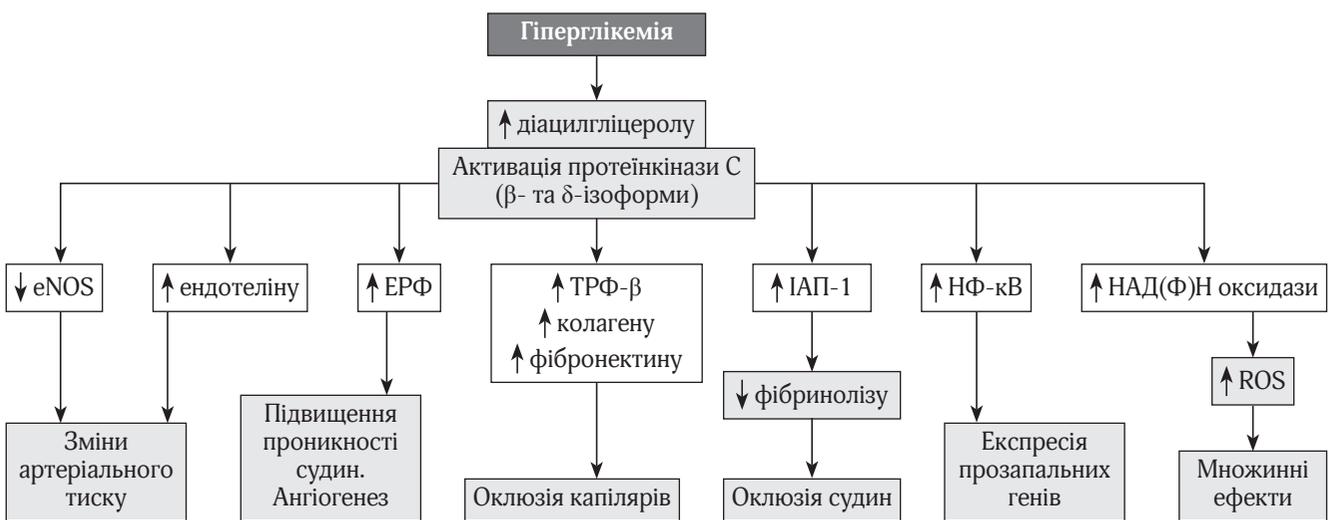


Схема 3. Активация протеїнкінази С. **Примітка:** eNOS – значення ендотеліальної NO-синтази; ЕРФ – ендотеліальний ростовий фактор; ІАП-1 – інгібітор активатора плазміногену-1; НФ-кВ – нуклеативний фактор кВ; ROS – реактивні форми кисню; ТРФ- β – трансформуючий ростовий фактор β

Активация гексозамінового шляху

В умовах, коли рівень глюкози всередині клітини різко зростає, вона не може повністю метаболізуватись гліколітичним шляхом, частина її через низку проміжних продуктів, за участю ферменту глутамін-фруктозо-6-фосфат-аміотрансферази (ГФАТ), перетворюється в N-ацетил глюкозамін. Приєднуючись до залишків серину і треоніну, ця сполука здатна спричинити різноманітні внутрішньоклітинні пошкодження, в тому числі й на генетичному рівні. Внаслідок цього зростає експресія трансформуючого фактора росту- β_1 , інгібітора активатора плазміногену-1 і фактора росту тромбоцитів, що веде до посилення гемокоагуляції і розвитку судинної дисфункції [51, 17, 18, 19, 20] (схема 4).

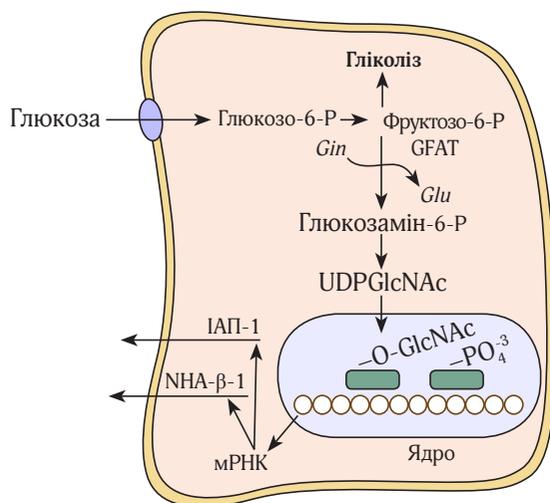


Схема 4. Активация гексозамінового шляху.
Примітки: OTG – GlcNAc-трансфераза; GFAT – ГФАТ; UDPGlcNAc – уридиндифосфат GlcNAc; O-GlcNAc – β -O-зв'язуючий ацетилглюкозамін

Оксидативний стрес

В умовах гіперглікемії внаслідок перенавантаження циклу Кребса надлишком глюкози в електронотранспортному ланцюгу утворюється велика кількість донаторів вільних електронів – НАД•Н та ФАД•Н, що передають ці електрони на молекули кисню з утворенням великої кількості радикалів супероксиду (реактивних сполук кисню, РСК) [21]. Їх надлишок через активацію полі-АДФ-рибозополімерази (ПАРП, PARP) призводить до пригнічення активності ферменту гліцеральдегід-3-фосфат-дегідрогенази (ГАФДГ), який є ключовим ферментом гліколітичного каскаду (схема 6). Внаслідок блокади цього ферменту надлишок глюкози спрямовується через альтернативні шляхи метаболізму, що призводить до активації поліолового

шляху, підвищеного утворення КПНГ, активації протеїнкінази С, гексозамінового шляху, що зрештою проявляється численними структурними та функціональними пошкодженнями клітини [51].

Механізми сенситизації

Хронічний біль у даний час прийнято розглядати як самостійне захворювання в рамках біопсихосоціальної концепції, в якій біологічним факторам надають велику, але не визначальну роль у формуванні та підтримці болю. Психологічні та соціальні фактори значимо впливають на оцінку і сприйняття больових сигналів, формуючи відповідні поведінкові реакції. Разом з тим психологічні чинники і поведінкові реакції впливають на біологічні, порушуючи вироблення гормонів і нейромедіаторів, структуру та біохімічні процеси в мозку, роботу вегетативної і нейроендокринної систем.

Вивчення нейробіологічних факторів і процесів, що обумовлюють хронізацію болю, викликає великий інтерес, оскільки кожен із патофізіологічних механізмів потенційно є мішенню для фармакотерапії, що вже сьогодні привело до появи лікувального підходу, так званої “механізм-обґрунтованої терапії болю” [6].

Патофізіологічні процеси, що сприяють хронізації болю, можна умовно поділити на три етапи.

Перший етап – сенситизація і пошкодження ноцицепторів, другий – порушення центральних процесів синаптичної передачі, третій – зміни функцій і структури мозку, викликані хронічним болем. Розгляд механізмів виникнення хронічного болю неможливий без розуміння фізіологічних ноцицептивних реакцій, оскільки два ці процеси тісно взаємопов'язані [43].

Фізіологічні ноцицептивні реакції

У рамках фізіологічних ноцицептивних реакцій виділяють так званий первинний і вторинний біль. Первинний біль локалізується виключно в місці нанесення больового стимулу, сигналізує про нього і характеризується як гострий, колючий, ріжучий. У передачі даного типу болю беруть участь в основному немієлінізовані альфадельта-волокна. Вторинний біль є продовженням первинного і пов'язаний з пошкодженням тканин у ділянці травми, має розмиті межі і частіше описується як пекучий, тупий. Реалізація цього болю відбувається по С-волокнах. В той час як первинний біль забезпечує виживання організму шляхом реалізації стратегій уникнення болю, вторинний біль сигналізує про те, яких стимулів слід уникати. Фізіологічний біль у людини викликається тільки високоінтенсивними стимулами, оскільки ці стимули можуть потенційно загрожувати функціонуванню організму або реально призвести до пошкодження тканин. Внаслідок пошкодження тканин

виникає також запалення (септичне чи асептичне), яке супроводжується викидом широкого спектра тканинних, плазмових і нейрогенних медіаторів і алгогенів у зоні пошкодження. Викид медіаторів і алгогенів призводить до активації периферичних ноцицепторів, чутливих до механічних, температурних та хімічних впливів. Одночасно з цим нейтрофіли продукують циклооксигеназу 2-го типу (ЦОГ-2), що посилює вироблення і секрецію простагландинів (ПГ). Викид ПГ в ділянці периферичних ноцицепторів підвищує їх чутливість, а викид аденозинтрифосфату (АТФ) призводить до активації ноцицепторів, в результаті чого з'являється біль.

Внаслідок каскаду описаних процесів виникає реакція гіперчутливості до болю, що виконує захисну функцію – запобігання в місці пошкодження від повторних негативних впливів до моменту загоєння.

Реакція гіперчутливості до болю проявляється двома клінічними варіантами:

- зниженням больового порогу, в результаті чого нормальний, не больовий стимул призводить до виникнення больових відчуттів, тобто алодинії;
- підвищенням порогу сприйняття больового стимулу, внаслідок чого короткий і неінтенсивний больовий стимул сприймається як більш тривалий і високоінтенсивний, виникає гіпералгезія.

Виділяють первинну і вторинну гіпералгезію.

Первинна гіпералгезія розвивається в ділянці пошкоджених тканин, вторинна локалізується ширше від зони ушкодження, захоплюючи здорові тканини.

В основі первинної гіпералгезії лежить феномен периферичної сенситизації, вторинна гіпералгезія розвивається внаслідок включення механізмів центральної сенситизації. Принципово, що периферична і центральна сенситизація є оборотною. Її вираженість і тривалість при фізіологічному (ноцицептивному) болю безпосередньо залежать від тривалості й характеру пошкодження тканин; в разі загоєння цей феномен буде зникати [43].

Периферична сенситизація являє собою підвищення чутливості ноцицепторів до дії ушкоджуючих стимулів, проявляється зниженням порогу і збільшенням збудливості периферичних закінчень ноцицепторів.

Периферична сенситизація є відповіддю периферичних закінчень нервів на вплив медіаторів запалення. Основними медіаторами периферичної сенситизації є: брадикінін, простагландини і лейкотрієни, серотонін, гістамін, прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкін (ІЛ) 1-бета, хемокіни, нейротропіни, наприклад, фактор росту нервів (ФРН), глутамат, субстанція Р. Простагландини, у свою чергу, роблять внесок у збудливість периферичних закінчень ноцицепторів. Субстанція Р, з одного боку, підвищує

викид брадикініну з ендотелію кровоносних судин і збільшує їх проникність, призводячи одночасно до сенситизації ноцицепторів, а з іншого – стимулює виділення гістаміну і серотоніну з еритроцитів через стінки судин з уже підвищеною до того моменту проникністю. Стимуляція ванілоїдних рецепторів 1-го типу здійснюється протонами (H^+) і приводить до зниження порогу температурної чутливості, що також викликає підвищення збудливості ноцицепторів. Іонні канали (Na^+ , Ca^{2+} , K^+) беруть участь у трансдукції – процес, при якому пошкоджуюча дія трансформується в електричну активність. Метаботропні рецептори глутамату можуть надавати подвійну дію (збудливу та інгібуючу) і відіграють важливу роль у модуляції больового сигналу. Рецептори нейротропіну регулюють надходження ФРН, здатного приводити до сенситизації ноцицепторів.

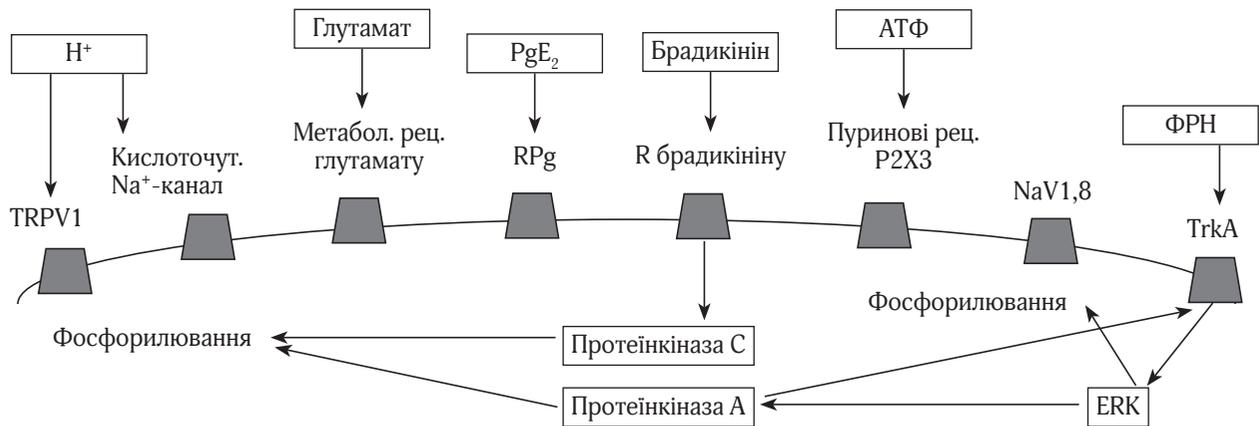
Периферична сенситизація починається зі зміни в уже існуючих в ноцицепторних білках додаванням фосфатних груп до деяких амінокислот, білків (фосфорильовання) за участі ферментів – протеїнкіназ (посттрансляційні зміни); на другому етапі відбувається експресія генів білків, що приводить до вироблення нових білків.

Протеїнкінази активують цитокіновий каскад, раніше ініційований медіаторами запалення, наприклад, ПГЕ-2. Більшість цих реакцій реалізуються локально, в закінченнях ноцицепторів, а їх дія спрямована на зміну властивостей білків, присутніх на мембрані. Частина сигналів передається з закінчень ноцицепторів по аксонах до тіл клітин сенсорних нейронів спинномозкових гангліїв, де відбувається зміна процесу транскрипції (підвищується експресія певних генів) або збільшення трансляції (забезпечується отримання більшої кількості білка з матричної РНК). Підвищена кількість білка потім передається назад у закінчення ноцицепторів і сприяє підвищенню чутливості цих закінчень до периферичних стимулів [43].

Периферичні механізми хронізації болю

Одним з головних механізмів хронізації болю є активація епсилон-ізоформи протеїнкінази С, що призводить до стійкої і тривалої гіпералгезії. Слід відзначити також роль нейротрофінів і цитокінів у патогенезі хронізації болю. Було показано, що посилення вироблення нейротрофінів, зокрема ФРН, у місці запалення призводить до тривалої сенситизації ноцицепторів. Зв'язуючись з рецепторами тирозинкінази, ФРН потрапляє всередину клітини, де призводить до зміни геному, що реалізується в розвиток тривалої гіперзбудливості.

Прозапальні цитокіни, такі як ФНП- α , ІЛ-1 та ІЛ-6, в результаті зв'язування з мембраною ноцицепторів, провокують виникнення тривалої сенситизації [43] (схема 5).



TRPV1 ванілоїдні рец. 1 муні; *ERK* – extracellular signal-regulated kinase (кіназа, що регулюється позаклітинними сигналами)
TrkA – рец. нейротропіну; *ФРН* – фактор росту нерві

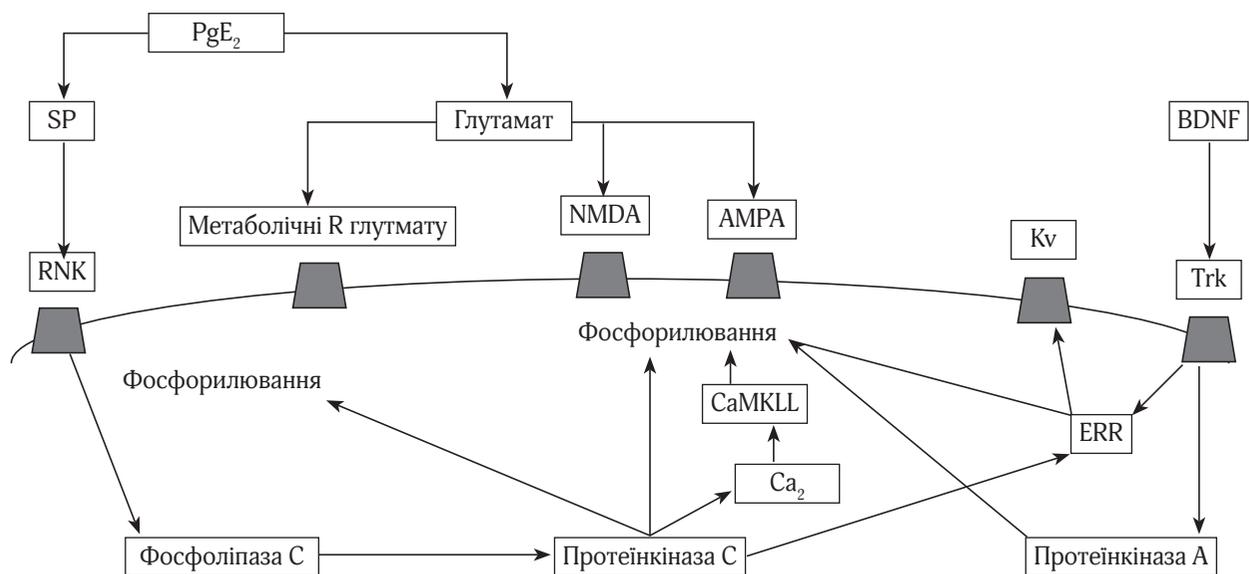
Схема 5. Механізм периферичної сенситизації

Центральна сенситизація

Спалах активності периферичних ноцицепторів, викликаний травмою або пошкодженням, провокує підвищену збудливість центральних нейронів. Змінюється сила синаптичних зв'язків між ноцицепторами і нейронами задніх рогів спинного мозку, з'являється так звана стимулзалежна синаптична пластичність, або центральна сенситизація (схема 6).

Центральна сенситизація – це підвищення збудливості нейронів у ЦНС, в першу чергу в задніх рогах спинного мозку, внаслідок якого “нормальні” за інтенсивністю стимули починають провокувати аномальну відповідь. Феномен центральної сенситизації, вперше описаний понад 30 років тому у вигляді центрального компонента

гіперчутливості до болю, викликаного пошкодженням, на сьогодні розглядається набагато ширше. Передусім, оборотна центральна сенситизація може бути компонентом фізіологічних антиноцицептивних реакцій, що підтримують захисну реакцію гіперчутливості до болю. Вважається доведеною наявність даного механізму при больових синдромах, пов'язаних із захворюванням чи пошкодженням соматосенсорної нервової системи, тобто при нейропатичному болю. Все більше даних накопичується про роль центральної сенситизації в підтримці і модуляції хронічного ноцицептивного болю при таких захворюваннях, як остеоартроз, ревматоїдний артрит тощо. Припущення про провідну роль центральної сенситизації при зазначених станах дозволяє чіткіше пояснити



CaMKII – кальмодулінзалежна протеїнкіназа; *Kv* – K⁺-канали; *RNK1* – рецептор нейротропіну 1; *Trk* – рецептор тирозинкінази; *BDNF* – мозковий нейротрофічний фактор

Схема 6. Механізм центральної сенситизації

існуючу нерідко дисоціацію між ступенем пошкодження тканин і структур та інтенсивністю болю і зоною його поширення. Припускається, що центральна сенситизація є одним із ключових механізмів, що забезпечують існування дисфункціональних больових синдромів, таких як фіброміалгія, синдром подразненого кишечника, хронічний тазовий біль тощо. Характерно, що при цих станах центральна сенситизація існує ізольовано. І, нарешті, центральна сенситизація поряд з недостатністю низхідних інгібіторних антиноцицептивних впливів розглядається як один з найважливіших механізмів формування хронічного болю в цілому. Клінічно центральна сенситизація проявляється у вигляді посилення первинної гіпералгезії й алодинії, появи зон вторинної гіпералгезії, які розповсюджуються набагато ширше від зон первинного ураження, розвитком холодової та механічної гіпералгезії, зумовленої феноменом “розростання” (sprouting) термінальних А-волокон у задніх рогах спинного мозку. Крім того, характерна сенсорна післядія, тобто збереження хворобливих відчуттів після припинення стимулу і тимчасова сумація (при нанесенні серії больових стимулів однакової інтенсивності останні за часом стимули сприймаються як інтенсивніші). В основі центральної сенситизації лежить посилення активації рецепторів глутамату. Встановлено, що основним нейротрансмітером ноцицептивних систем задніх рогів спинного мозку є амінокислота глутамат, молекула якої може зв'язуватися з кількома різними класами рецепторів. На постсинаптичній мембрані чутливих нейронів існує три типи глутаматних рецепторів. У сприйманні гострого болю найбільш залучені АМРА-рецептори (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic-acid). У разі гострого болю взаємодія глутамату з АМРА-рецепторами веде до деполаризації мембран нейронів задніх рогів спинного мозку і формування потенціалу дії в разі перевищення порогу збудження. При тривалій, повторюваній больовій стимуляції, що забезпечує постійну і значну присутність глутамату в пресинаптичному просторі, в постсинаптичній мембрані відбувається активація інших типів рецепторів, NMDA-рецепторів (N-methyl-D-aspartate) і метаботропних рецепторів глутамату, що відбувається шляхом витіснення іонів магнію, закриваючи їх натрієві і кальцієві канали. Активація NMDA і метаботропних рецепторів викликає різке підвищення рівня кальцію, який, у свою чергу, активує кілька типів кальційзалежних кіназ, відомих завдяки своїй ролі в посиленні центральної сенситизації, таких як кальмодулінкіназа, протеїнкіназа С, ЦОГ-2 і NO-синтаза. Їх похідні, ПГЕ-2 і оксид азоту, посилюють ноцицептивну трансмісію і підтримують центральну сенситизацію за допомогою посилення викиду глутамату, субстанції Р і кальцитонін-ген-зв'язаного білка (кокальцигеніну). Дві останні речовини відіграють роль котрансмітера нарівні з глутаматом у спінальних

ноцицептивних нейронах. Паралельно вони активують мікроглію і астроцити, сприяючи викиду останніми цитокінів та нейротрофінів, наприклад, нейротрофічний фактор мозку (BDNF), які відповідають за підтримання нейронів у стані гіперзбудливості і таким чином сприяють переходу гострого болю в хронічний [43].

Центральна сенситизація умовно поділяється на дві фази, аналогічно периферичній сенситизації:

- ранню фазу негайної відповіді, вона короткочасна і транзиторна (трансляція);
- пізню фазу з повільним початком – ця фаза більш тривала (транскрипція). У фазі транскрипції на спінальному рівні синтезуються ендogenous опіоїди і ЦОГ-2, що принципово важливо з позицій розгляду механізму ЦОГ-2-інгібування в профілактиці хронічного болю [43].

Клініка

Англійський лікар J. Rollo ще в 1798 р. виділив в якості основних симптомів ДПН біль і парестезії. Клінічні прояви, частота, вираженість і тривалість больового синдрому при ДПН вельми різноманітні, об'єднує їх спільна ознака – нейропатичний характер болю.

Нейропатичний біль при ДПН представлений двома основними компонентами: спонтанним (стимуло незалежним) і викликаним (стимуло залежним) болем.

Спонтанний біль може турбувати постійно (пекучий біль) або виникати пароксизмально з тривалістю болю від секунд до годин (стріляючий біль).

Крім зазначених патофізіологічних механізмів, слід акцентувати увагу на основних симптомах ураження нервової системи при ЦД, що перебувають у залежності від ураження периферичної (автономна і дистальна ДН) або центральної нервової системи. При дистальній ДН, яка діагностується найчастіше, клінічні прояви включають парестезії (оніміння, поколювання, печіння, відчуття “повзання мурашок” тощо), судоми, порушення рефлексів, больовий синдром, міопатичний синдром і, можливо, трофічні виразки.

До останнього часу можливість розвитку діабетичної енцефалопатії трактувалася неоднозначно, що зумовлено складнощами в уніфікації діагностичних підходів. У даний час єдині діагностичні підходи відсутні, однак наявність “центральної” форми нейропатії визнано доведеною.

Клінічні прояви енцефалопатії включають інтелектуально-мнестичні порушення, головні болі, порушення настрою. Пацієнти зазвичай мають певний набір симптомів: печіння, біль, схожий на удар електричним струмом, а також біль внаслідок невеликих стимуляцій (таких як легкий дотик). Симптоми зберігаються, мають тенденцію до хронізації та гіршого реагування на застосування знеболювальних препаратів. Частими

й тяжкими супутниками у пацієнтів із НБ є порушення сну, тривога і депресія.

Якість життя пацієнтів з хронічним НБ порушується більшою мірою, ніж у хворих із хронічним боєм іншого генезу, не пов'язаним з пошкодженням або подразненням нервів.

У повсякденній практиці найчастіше нейропатичні болі в ногах у хворих на ЦД викликані хронічною сенсорною/сенсомоторною ДПН (близько 80%). Істотно менший відсоток припадає на гострі сенсорні, або атипові, нейропатії – нейропатію Елленберга і гостру “інсулінову” нейропатію. Всі три перераховані форми відносяться до генералізованих симетричних полінейропатій [29].

Рідкісні форми больових нейропатій при ЦД – проксимальна моторна нейропатія (*син.* – діабетична попереково-крижова радикулоплексопатія) та інші фокальні і мультифокальні несиметричні нейропатії, що уражують периферичні, черепно-мозкові та інші нерви, вимагають направлення до невролога для спеціального обстеження, диференціальної діагностики та лікування.

Хронічна сенсорна ДПН розвивається, як правило, не раніше ніж через 5 років від дебюту ЦД1, але до моменту постановки діагнозу ЦД2 вона вже може бути присутня, оскільки ЦД2 часто перебігає латентно і діагностується пізно.

Хронічна сенсорна ДПН починається поступово, як правило, зі зниження чутливості, яке іноді може не відчуватися пацієнтом або виявлятися лише тоді, коли хворий з подивом виявляє відсутність болю при травмах або опіках шкіри, або коли розвиваються виразки в місцях найбільшого тиску на стопі, або остеоартропатія.

Набагато частіше пацієнти скаржаться на оніміння, парестезії (поколювання, “повзання мурашок”) і болі в ногах, які вони описують як пекучі, стріляючі (“як струмом”), ріжучі. Болі посилюються вночі і незначно зменшуються при ходьбі. Їх інтенсивність сильно варіює у різних пацієнтів, і, як в цілому прийнято вважати, вона тим вища, чим більше в нейропатичний процес залучені дрібні нервові волокна. Ураження дрібних нервових волокон також супроводжується гіпералгезією – посиленням відчуття болю від подразників, які у здорової людини викликають невелику больову реакцію (наприклад, укол тупою голкою). У важких випадках може мати місце алодинія – сприйняття сильного болю від подразників, які в нормі болю не викликають (наприклад, дотик ковдри, одягу, шматочка вати). Симптоми маніфестують із пальців стоп, симетричні і поступово поширюються у напрямку знизу вгору, на всю стопу, гомілку та проксимальніші відділи кінцівок, а в окремих випадках – на верхні кінцівки (де вони також спочатку проявляються в пальцях і кистях) і передні відділи тулуба. Така динаміка локалізації неспецифічна для ДПН і спостерігається також, наприклад, при алкогольній та амілоїдних полінейропатіях.

При хронічній сенсорній ДПН може відзначатися і синдром “неспокійних ніг”, який також неспецифічний для ЦД, але, як і больовий синдром, сильно порушує сон і якість життя хворих. По мірі прогресування ДПН з'являються моторні симптоми, в основному у вигляді слабкості й поступової атрофії м'язів. Хронічна сенсорна ДПН – необоротне прогресуюче ускладнення (табл. 3).

Таблиця 3. Порівняльна характеристика хронічної та гострої сенсорної діабетичної полінейропатії

Клінічна картина	Гостра сенсорна ДПН	Хронічна сенсорна/сенсомоторна ДПН
Характер спонтанних болів	Дуже сильний, пекучий	Інтенсивність варіює, але в цілому менш виражений, ломлячі, прострілюючі, ріжучі
Провокування болю	Алодинія, гіпералгезія	Алодинія рідше, гіпералгезія нерідко
Зниження чутливості	Відсутнє або слабо виражене	Зниження або втрата вібраційної, температурної, тактильної чутливості
Моторні симптоми	Відсутні	Може бути, але не обов'язково (хитка хода, порушення рівноваги, слабкість, атрофія м'язів)
Сухожильні рефлекси	Збережені	Можуть бути знижені або відсутні
Синдром “неспокійних ніг”	Відсутній	Може бути
Початок	Відносно швидкий, швидкий	Поступовий
Перебіг	Повне купірування симптомів протягом 12 міс. Не призводить до розвитку виразок стопи чи остеоартропатій	Тривале персистування або підсилення симптомів; можливий розвиток виразок стопи чи остеоартропатій
Переважає ураження	Дрібні нервові волокна	Уражуються як дрібні, так і довгі нервові волокна

Гостра сенсорна нейропатія починається гостро й підгостро, з нестерпних пекучих болів у ділянці стоп, рідше – гомілок. Характерно, що чутливість при цьому практично або зовсім не знижена, сухожильні рефлекси не змінені, рухові симптоми у вигляді слабкості або атрофії м'язів відсутні. Один із різновидів гострої сенсорної нейропатії описаний у хворого ЦД типу 1 на тлі різко вираженої декомпенсації й кетоацидозу (нейропатія Елленберга), другий різновид – навпаки, виникає після початку інсулінотерапії та швидкої нормалізації глікемії (“гострий інсуліновий неврит”). Таким чином, у генезі обох форм гострої сенсорної нейропатії беруть участь різко виражені коливання глікемії, у зв'язку з чим їх можна об'єднати в єдине патогенетичне ціле. Гостра сенсорна нейропатія – оборотний стан, що в більшості випадків закінчується самовільною ліквідацією больового синдрому приблизно через 1 рік. У таблиці 1 показано основні діагностичні характеристики хронічної сенсорної/сенсомоторної та гострої сенсорної ДПН [29, 31, 32].

Діагностика

У клінічній практиці діагностика нейропатичного характеру болю часто буває складною. Відчуття болю завжди суб'єктивне, його не можна точно виміряти і не існує абсолютних критеріїв, що дозволяють виділити нейропатичний біль. Судити про патофізіологічні механізми, що лежать в основі больового синдрому, можна тільки орієнтовно, ґрунтуючись на характеристиках больових відчуттів, даних неврологічного огляду і результатах нейрофізіологічного обстеження. Нейропатичний біль може виникнути відразу після ушкодження ноцицептивної системи (наприклад, при гострій нейропатії тонких волокон при цукровому діабеті), а може розвиватися через роки і навіть десятиліття після пошкодження (наприклад, при ДПН) [29, 31, 32].

Згідно з рекомендаціями EFNS, анамнез і клінічні обстеження необхідні для підтвердження наявності синдрому НБ і встановлення його етіології.

Першим етапом на шляху діагностики нейропатичного болю буде збір анамнезу.

Вже під час збору анамнезу можна запідозрити наявність ураження або захворювання нервової системи, яке є причиною болю.

Другим етапом є клінічне обстеження, під час якого встановлюється наявність негативних (втрата функціональної здатності) або позитивних (гіпералгезія і/або алодинія) сенсорних ознак для однієї сенсорної модальності або більше та їх зв'язок із захворюванням або пошкодженням, що лежить в основі болю. Встановлюється відповідність болю критеріям нейропатії.

На третьому етапі проводяться додаткові діагностичні обстеження [22].

Для діагностики та оцінки ступеня тяжкості ДПН можна використовувати досить прості діагностичні шкали – наприклад, шкалу симптомів нейропатії (NSS) і Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатії (MNSI). У повсякденній практиці для оцінки вираженості больового синдрому та ефективності знеболюючої терапії може використовуватися так звана візуальна аналогова шкала (ВАШ) – накреслена на листку паперу лінія довжиною 10 см, на якій пацієнт відзначає суб'єктивну інтенсивність болю, або прості числові оціночні шкали, наприклад, 11-бальна шкала Лікерта (від 0 – “болю немає” до 10 – “найсильніший біль з усіх можливих”). Ці шкали зручні й для відстеження ефективності знеболювальної терапії.

Інструменти скринінгу у формі опитувальників для виявлення НБ або нейропатичного компонента хронічного больового синдрому:

- Шкала симптомів нейропатії (NSS) (табл. 5).
- Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатії (MNSI).
- Шкала (ВАШ).
- Опитувальник Лідса, призначений для оцінки нейропатичних симптомів і ознак (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), містить 5 позицій, що описують симптоми, і 2 – пов'язані з клінічним обстеженням. Він також пройшов валідацію як засіб самозвіту, S-LANSS (клас I [11]). Порівняно з клінічним діагнозом його чутливість і специфічність складають 82–91 % і 80–94 % відповідно.
- Опитувальник Douleur Neuropathique 4 questions (DN4) містить 7 позицій, пов'язаних із симптомами, і 3 – відносяться до клінічного обстеження. Якщо пацієнт набирає 4 бали з 10 – це свідчить про наявність у нього НБ. DN4 застосовували в епідеміологічних дослідженнях.
- Опитувальник з НБ Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) містить 12 питань, 10 з яких стосуються сенсорної сторони болю і 2 – емоційної. У прикладі, наведеному для валідації, він продемонстрував 66 % чутливість і 74 % специфічність порівняно з клінічним діагнозом, однак про етіологію болю не повідомлялося.
- Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI).
- painDETECT.
- ID Pain.
- Опитувальник Макгілла (MPQ).
- Згідно з рекомендаціями EFNS, оцінку сенсорних і емоційних параметрів болю проводять за допомогою опитувальника SF-MPQ, але поки ще не підтверджено, чи є таке тестування більш чутливим, ніж вимір інтенсивності болю.
- Опитувальник STEP (стандартизована оцінка болю) нещодавно пройшов валідацію для

визначення НБ у пацієнтів з хронічним болем у попереку з поділом на “хребтовий” (який НЕ Є нейропатичним) і “корінцевий” (нейропатичний) біль у попереку. Він містить 10 фізичних тестів і 6 питань з акцентом на клінічне обстеження.

- Кількісні сенсорні обстеження (QST) – це психофізіологічний вимір перцепції у відповідь на зовнішній стимул контрольованої інтенсивності. Механічна чутливість до тактильного стимулу встановлюється за допомогою волосків фон Фрея або монофіламентів (ниток) Земмса – Вайнштейна, відчуття уколу – за допомогою зважених голок, а почуття вібрації – з використанням камертона або електронного вібратора. Сприйняття тепла і тепловий больовий поріг вимірюють за допомогою датчика, який працює за принципом Пельтьє.
- QST особливо підходить для кількісного аналізу позитивних сенсорних феноменів, таких як механічна або тепла алодія і гіпералгезія, що може допомогти в складанні характеристики больових форм нейропатичних синдромів та прогнозуванні або відстеженні впливу лікування. Згідно з рекомендаціями EFNS, QST може застосовуватися в клініці в сукупності з обстеженнями, проведеними біля ліжка хворого, для документування сенсорного профілю. Оскільки зміни параметрів QST також часто характерні для болю, який не є наслідком НБ, QST не можна вважати достатнім засобом для проведення диференціального діагнозу. QST корисне для кількісної оцінки лікувального впливу при алодії і гіпералгезії, з його допомогою можна визначити диференціальну ефективність лікування по відношенню до різних складових больового синдрому.
- ЕМГ, кількісне сенсорне тестування, викликані соматосенсорні потенціали, больові рефлекси виявилися діагностично корисними тільки для болю в ділянці обличчя [22].

Наведені інструменти скринінгу й діагностики дозволяють оцінити характерні симптоми НБ (поколювання, біль, схожий на удар електричним струмом, печіння, викликаний легким дотиком біль, відчуття уколу голкою, оніміння тощо), ступінь і локалізацію ураження нервової системи і допомагають з високою специфічністю та чутливістю розрізнити нейропатичний та ненейропатичний характер болю.

Для діагностики феномена нейропатичного болю лікаря насамперед цікавить стан сенсорної системи. Зрозуміло, що залежно від периферичної або центральної локалізації патологічного процесу велике значення для діагностики має дослідження загального не-

врологічного статусу, включаючи рухову і вегетативну системи. В цьому випадку до негативної симптоматики будуть відноситись, наприклад, зниження рефлексів, сили м'язів, наявність атрофії м'язів, сухість і зміна забарвлення шкіри. При виявленні ураження сенсорної системи для діагностики нейропатичного болю орієнтуються на стан чутливості, пов'язаної з активацією тонких слабомієлінованих А-волокон (холодові стимули і тупий укол) і тонких немієлінованих С-волокон (больові і теплові стимули). При цьому слід пам'ятати, що нейропатичний біль зазвичай виникає в зоні зниження або відсутності чутливості, тобто зони болю і порушень чутливості в цих випадках збігаються [32].

БДПН – діагноз виключення. У хворих на ЦД можуть бути й недіабетичні больові нейропатії, етіопатогенез яких не пов'язаний із ЦД (табл. 4).

До можливих етіологічних чинників недіабетичних больових нейропатій відносяться:

- інтоксикації (найчастіше зловживання алкоголем, рідше – отруєння свинцем, ртуттю);
- онкологічні захворювання (класичний приклад захворювання, що часто супроводжується полінейропатією, – бронхогенний рак легені);
- інфекції (ВІЛ, герпесвірусна тощо);
- дефіцит вітамінів B_{12} , B_6 і B_1 ;
- амілоїдоз;
- застосування деяких лікарських засобів (ізоніазиду, алкалоїдів барвінку, протипухлинних засобів, антиретровірусних препаратів).

Більшість цих причинних факторів нескладно встановити або припустити шляхом ретельного збору анамнезу та діагностики супутніх захворювань у конкретного пацієнта. За нашими спостереженнями, якщо симптоми больової полінейропатії виявляються у молодих пацієнтів із ЦД1 тривалістю до 5 років і вперше виявленим, то в першу чергу слід думати про алкогольну нейропатію, тим більше що поширеність зловживання алкоголем серед підлітків і молодих дорослих досить висока.

У рутинній клінічній практиці дуже часто доводиться диференціювати больовий синдром, обумовлений ДПН, від болів у ногах, викликаних іншою патологією. Як правило, хворий ЦД на прийомі скаржитись просто на “болі в ногах”, не конкретизуючи їх.

Детальне розпитування та уважне фізикальне обстеження і тут допомагають ідентифікувати нейропатичний та ішемічний компоненти больового синдрому.

В даний час не викликає сумнівів, що емоційна налятованість і психогенні чинники можуть змінювати не тільки реагування на біль, але й інтервал переносимості болю, причому ступінь толерантності частіше залежить і визначається не інтенсивністю больового впливу, а очікуванням болю.

Таблиця 4. Диференційна діагностика болів у нижніх кінцівках

Ознака	Діабетична нейропатія	Облітеруючий атеросклероз магистральних артерій ніг	Хронічна венозна або лімфатична недостатність	Суглоби	Депресія
Локалізація	Стопи болять більше, ніж литки, литки більше, ніж стегна	Литки, стегна болять більше, ніж стопи	Переважно литки	Біль в ділянці суглобів	Непостійний, мігруючий
Характер болю	Гострий, пекучий, стріляючий, ріжучий, поверхневий, рідше глибокий	Глибокий, ломлячий	Розпираючий	Гострий, ниючий	Непостійний, мігруючий
Біль у спокої	Присутній	Рідко (при крайньому ступені)	Відсутній або швидко проходить в положенні лежачи або з припіднятими ногами	Зменшуються, не змінюються або відсутні	Зазвичай сприймаються сильніше
Біль при ходьбі	Зменшується	Підсилюється (“переміжна хода”)	Виникають не зразу, підсилюються до вечора	Практично постійні	Зазвичай менш помітні
Біль вночі	Посилюється	Відсутній (крім крайнього ступеня)	Відсутній	Не залежить від періоду доби	Не залежить від періоду доби
Шкіра	Тепла, волога, рідше суха з гіперкератозами	Холодна, бліда, суха	Тепла, звичайної вологості	Тепла над суглобами, може бути гарячою	Без змін
Судини	Капілярна сітка розширена, підшкірні вени повнокровні, пульсація артерій стопи збережена	Пульсація артерій стопи ослаблена або відсутня	Розширені варикозно змінені вени, можливі явища тромбофлебіту	Без патологічних змін	Без патологічних змін
Набряки ніг	Немає	Немає	Наявні	Локалізовані в ділянці суглоба	Немає
Локалізація виразок	Місця найбільшого тертя (п’ятка, плюсна)	Кінчики пальців	Гомілка	Відсутні	Відсутні
Об’єм рухів	Збережений	Збережений	Збережений	Зменшений	Збережений
Вібраційна чутливість	При хронічній формі знижена, при гострій зазвичай збережена	Як правило, збережена	Збережена	Збережена	Збережена

Стан психоемоційного напруження, страху перед майбутніми больовими відчуттями особливо характерний для нейропатичного болю.

Особливо необхідна висока настороженість практичних лікарів щодо депресивних розладів як можливої причини больового синдрому. Поширеність депресії у хворих на ЦД сягає 20–30%, при цьому головними скаргами 45–95% хворих на ЦД і депресію – саме соматичні: постійна слабкість, втома, відсутність енергії, занепад сил, підвищення або зниження апетиту і маси тіла, безсоння або сонливість, нудота, запори, проноси, синдром подразненої товстої кишки, зниження лібідо й еректильна дисфункція, порушення менструального циклу.

Типовим соматичним симптомом депресивних розладів є скарги на болі без явної соматичної причини – так звані мігруючі, що змінюють свій характер, найчастіше – болі в кінцівках, особливо в ногах, головні болі, болі в попереку, хронічні тазові болі і т.д. Необхідно бути уважним до типових для депресивного пацієнта формувань больових скарг (“усе болить”, “все тіло болить”, “болять руки і ноги”, “кожен день щось десь болить”).

Депресія не тільки сама здатна викликати больовий синдром, але й підсилює болі, пов’язані з власне БДПН. Зв’язок депресії з болем пояснюється тим, що і в сприйнятті болю, і в патогенезі депресії бере участь

ряд загальних механізмів, головним з яких є дисбаланс нейромедіаторів серотоніну і норадреналіну в ЦНС. При наявності депресії у хворого на ЦД лікар може зіткнутися з трьома клінічними ситуаціями:

1. Біль в ногах обумовлений тільки БДПН.
2. Біль в ногах зумовлений тільки депресією, а БДПН відсутн.
3. Біль в ногах обумовлений і БДПН, і депресією.

Конкретна клінічна ситуація впливатиме на вибір медикаментозної знеболювальної терапії БДПН.

Поєднання типових больових скарг і порушень чутливості зазвичай достатньо для постановки діагнозу нейропатичного болю. Наріжним каменем для виявлення порушень чутливості при підозрі на ДПН в рутинній практиці є визначення вібраційної чутливості за допомогою градуйованого камертона Рюделя – Зайферга в стандартних точках – на медіальній поверхні головки 1-ї плеснової кістки обох стоп (взуття і шкарпетки/панчохи слід зняти).

Як правило, вібраційна чутливість порушується раніше, ніж тактильна, больова, позиційна і температурна чутливість, і набагато раніше, ніж з'являються моторні симптоми у вигляді м'язової слабкості. Зниження віброчутливості нижче вікової норми служить надійним, простим і зручним скринінговим тестом для діагностики ДПН. У ряді випадків, особливо при ЦД2, порушення вібраційної чутливості йде паралельно з підвищенням порогів до термічних подразників; такі пацієнти нерідко отримують опіки при “розпарюванні” ніг, оскільки вони не відчують високої температури води.

Терапевтичні підходи

Оскільки причину болю рідко можна виликати, лікування зазвичай спрямоване на симптоми; крім того, управління етіологічними станами, такими як цукровий діабет, зазвичай недостатнє для полегшення болю. Нейропатичний біль, як правило, погано контролюється застосуванням анальгетиків, таких як парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати, і слабких опіоїдів (кодеїн). Традиційно менеджмент НБ розпочинають з консервативної фармакотерапії, перш ніж застосувати методи інвазивного знеболення. Обмежена ефективність препаратів, поліпрагмазія у хворих похилого віку та побічні ефекти препаратів змушують лікарів усе більше застосовувати інвазивні методи знеболення. Зазвичай головною метою лікування має бути повне купірування больового синдрому. Цього не завжди можна досягти в реальному житті, тому задовільним результатом лікування вважається зменшення його вираженості щонайменше на 50%, що можна відстежити за шкалою ВАШ.

Корекція факторів ризику

Дослідження “EURODIAB” показало, що ймовірність розвитку ДПН статистично значимо підвищується при великій тривалості ЦД (ОР 1,4), гіперглікемії та її коливаннях (ОР 1,4 і 1,3 відповідно), артеріальній гіпертензії (відносний ризик (ВР) 1,5), палінні (ОР 1,3), ожирінні (ОР 1,2) і гіпертригліцеридемії (ОР 1,2).

Е дослідженнях Diabetes Control Complication Study, United Kingdom Prospective Diabetes Study була доведена роль декомпенсації ЦД в розвитку ДН, тому слід дотримуватися загальноприйнятих принципів лікування і цільових значень компенсації ЦД.

Досягнення близького до цільового рівня глікемії при ЦД1 знижує ризик розвитку мікроангіопатії та нейропатії, але не може виключити її виникнення повністю. При ЦД2 досягнення нормоглікемії практично не впливає на розвиток ДПН і БДПН.

Лікування ДПН поділяють на патогенетичне і симптоматичне.

Патогенетичні підходи при лікуванні ДНП

Виходячи з патогенетичних механізмів, існує декілька терапевтичних підходів до ведення хворих з ДПН.

Комплекс вітамінів групи В

У Кокранівському систематичному огляді було проаналізовано 13 досліджень, що включали 741 пацієнта з алкогольною або діабетичною нейропатією, було зроблено наступний висновок: обмежена кількість даних рандомізованих досліджень не дозволяє сказати, чи приносить комплекс вітамінів групи В користь, чи шкоду при ДПН. Ці ефекти можливі тільки при досягненні високої концентрації вітаміну в нервовій тканині, чого можна домогтися при використанні високих дозувань або спеціально розроблених жиророзчинних форм вітаміну В₁ (бенфотіамін). Препаратами вибору є нейромультівіт, мільгамма, мільгамма N. Результати їх застосування свідчать про поліпшення вібраційної чутливості і зростання швидкості нейронального проведення через 3–6 тижнів від початку лікування. Дослідження BEDIP (Benfotiamine in the Treatment of Diabetic Polyneuropathy study) продемонструвало ефективність використання бенфотіаміну протягом 3 тижнів при ДН: відзначено зниження ризику за NDS (Neuropathy Disability Score), зниження больових відчуттів, поліпшення вібраційної чутливості порівняно з плацебо. Дослідження, які б свідчили про довгострокову ефективність терапії препаратами вітамінів групи В, відсутні, тому вони не внесені в міжнародні рекомендації.

Таблиця 5. Шкала симптомів нейропатії (NSS)

Симптом	Бал
Печіння, оніміння, поколювання	2
Втома, судоми, болі	1
Локалізація:	
Стопи	2
Літки	1
Інша	0
Час виникнення:	
Тільки вночі	2
Вночі та вдень	1
Вдень	0
Зразу після пробудження	1
Зменшення симптомів:	
При ходьбі	2
Стоячи	1
Лежачи	0
Сума балів	
Норма 0–2	
Помірна 3–4	
Виражена 5–6	
Важка 7–9	

Інгібітори альдозоредуктази

Інгібітори альдозоредуктази блокують накопичення сорбітолу, фруктози і зниження міоїнозиту в нервових закінченнях. За результатами клінічних досліджень препарати (Статіл, Сорбініл, Алредаз, Толрестат, Поналрестат, Зенаристат, Зополрестат) продемонстрували, що інгібітори альдозоредуктази мають значимий превентивний ефект щодо прогресії пошкодження нервів, але мінімальний ефект при маніфестній нейропатії, тому після появи клінічних ознак захворювання, застосування інгібіторів альдозоредуктази в патогенетичній терапії обмежене. В той же час тривалий прийом інгібіторів альдозоредуктази (Зополрестат) не призвів до зниження ризику ампутацій, зменшення симптомів ДН, відновлення чутливості, поліпшення якості життя (EASD, 2007).

Блокатори рецепторів КПНГ

У Європі аміногуанідин не використовується з огляду на високу токсичність і здатність провокувати розвиток аутоімунних захворювань [23, 24].

Інгібітори протеїнкінази С

Ці препарати поки що перебувають на експериментальному етапі; до того ж, для клінічного використання необхідні препарати, які здатні блокувати лише певні ізоформи протеїнкінази С.

Антиоксиданти

Альфа-ліпоева кислота зв'язує реактивні сполуки кисню, що веде до розблокування одного з ключових ферментів – гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази, що посилює метаболізм глюкози гліколітичним шляхом. Незважаючи на те, що в ряді плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень (ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, NATHAN, DECAN, SYDNEY) доведена ефективність альфа-ліпоевої кислоти в лікуванні діабетичної нейропатії, AAN вважає, що ті дослідження, в яких відзначалася її деяка ефективність, мають ряд методологічних недоліків, які не дозволяють вважати результати досить надійними. Тому даних, які б довели або заперечили клінічну користь альфа-ліпоевої кислоти в лікуванні БДПН, немає. У клінічних рекомендаціях NeuroPSIG 2015 року та Міжнародної асоціації з питань вивчення болю (IASP) немає згадки про цей препарат під час обговорення методів купірування болювого синдрому.

Активатори транскетолази

Представником цього класу є бенфотіамін (Мільгамма). Бенфотіамін – це жиророзчинна форма тіаміну. Механізм його дії пов'язаний із стимуляцією транскетолази – ключового ферменту пентозофосфатного циклу, у якому метаболізується надлишок глюкози. Пентозофосфатний цикл – природний альтернативний шлях метаболізму глюкози. За звичайних умов активність пентозофосфатного циклу досить низька, оскільки при нормоглікемії активність транскетолази невисока. Тому глюкоза метаболізується гліколітичним шляхом, а в разі неспроможності гліколізу – чотирма вищеописаними шляхами: поліоловим, гексозаміновим, шляхом утворення КПНГ, шляхом активації протеїнкінази С. Коферментом транскетолази є тіаміндифосфат. Саме тому додавання тіаміну підвищує активність транскетолази, а отже, посилює метаболізм глюкози в пентозофосфатному циклі. Проте звичайні водорозчинні сполуки тіаміну здатні стимулювати активність транскетолази лише на 25%, що не дозволяє суттєво підвищити продуктивність пентозофосфатного циклу. Бенфотіамін, завдяки наявності в його структурі ароматичного кільця, здатний вільно перетинати ліпідний бішар клітинної мембрани, внаслідок чого створюються значні концентрації тіаміну в клітинах. Активність транскетолази на фоні терапії бенфотіаміном підвищу-

ється на 250 %. У дослідженні Н. Р. Hammes et al. (2003) доведена здатність бенфотіаміну одночасно блокувати три патологічні шляхи ураження клітин при діабеті: шлях гіперпродукції КПНГ, шлях активації протеїнкінази С, гексозаміновий шлях.

У рекомендаціях ADA 2017 говориться про те, що, незважаючи на істотний прогрес у вивченні патогенезу ДПН, препаратів, які могли б ефективно впливати на перебіг ДПН або сприяти її зворотному розвитку, не існує. Патогенетична терапія діабетичної нейропатії (інгібітори альдозоредуктази, гамма-лінолева кислота, антиоксиданти (тіоктова і альфа-ліпоева кислоти), фактор росту нерва, аміногуанідин, інгібітори протеїнкінази С) за результатами рандомізованих клінічних досліджень не показали здатності уповільнення або запобігання прогресуванню пошкоджень периферичної нервової системи на довгостроковій основі. Не було відзначено також істотного впливу так званої патогенетичної лікарської терапії на перебіг клінічної симптоматики, зокрема, полегшення тяжкості нейропатичних болів.

Симптоматична терапія больової форми ДПН

Медикаментозна терапія

Зі сказаного вище випливає, що в даний час єдиним способом полегшити стан хворих БДПН є рання симптоматична терапія нейропатичного болю. Запропоновано численні терапевтичні рекомендації із застосуванням різних класів препаратів для лікування НБ [25, 26]. На підставі систематичного огляду та метааналізу всіх досліджень, проведених з 1966 р., включаючи неопубліковані роботи, прегабалін, габапентин, дулоксетин та різні трициклічні антидепресанти, такі як амітриптилін, мають міцне підґрунтя щодо застосування і рекомендовані як терапія першої лінії при периферичному та центральному НБ [27]. Патчі з висококонцентрованим капсаїцином (активний компонент перцю чилі), патчі з лідокаїном і трамадол мають слабкі докази на підтримку їх застосування при НБ і рекомендовані як терапія другої лінії лише при периферичному НБ. Сильні опіоїди та ботулінічний токсин типу А мають слабкі рекомендації щодо застосування в якості терапії третьої лінії.

Серед протиепілептичних препаратів ефективність прегабаліну та габапентину, включаючи форми з уповільненим вивільненням, найкраще встановлені при лікуванні периферичного НБ і меншою мірою – болю при травмі спинного мозку. Анальгезивний ефект цих препаратів переважно пов'язаний зі зменшенням центральної сенситизації через зв'язування з $\alpha 2\delta$ -субодиницею потенціалзалежних кальцієвих каналів [28].

Трициклічні антидепресанти

Трициклічні антидепресанти (ТЦА), як і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну, підвищують концентрацію серотоніну і норадреналіну в синаптичній щілині, зменшуючи центральну перцепцію болю. Знеболююча дія ТЦА не залежить від антидепресивного ефекту. Протягом багатьох десятиліть препарати цієї групи використовуються для лікування хронічних больових синдромів різного генезу, в т. ч. БДПН. Саме великим практичним досвідом застосування пояснюється те, що ТЦА входять у більшість клінічних рекомендацій щодо БДПН, незважаючи на те, що якісних рандомізованих клінічних досліджень по цим показанням проведено небагато. При діабетичній больовій поліневропатії більш ніж у 80 % випадків їх призначення зменшує біль або призводить до його зникнення.

Найбільш відомий ТЦА – амітриптилін; крім нього, до цієї групи входять іміпрамін, дезипрамін, кломіпрамін і нортриптилін.

Основним механізмом дії ТЦА є блокування зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну в пресинаптичну терміналь за рахунок дії на натрієві та кальцієві канали, що призводить до підвищення активності центральних антиноцицептивних структур.

Амітриптилін

Перевагами ТЦА є відносно низька вартість і висока ефективність. У Кокранівському систематичному огляді 2005 р. зазначено, що число хворих БДПН, яких необхідно лікувати для зменшення больового синдрому не менше ніж на 50 % (NNT8), для амітриптиліну становить 1,3 (95 % ДІ, 1,2–1,5), тобто хороший знеболюючий ефект досягається приблизно у кожних трьох із чотирьох пацієнтів. За іншими даними, хоча б задовільний ефект досягається як мінімум у кожного четвертого хворого, а хороший ефект – у кожного другого пацієнта. Амітриптилін зменшує тривогу і депресію, якщо такі у пацієнта є, і покращує сон.

Для кращої переносимості дозу амітриптиліну слід титрувати повільно. З нашої точки зору, при лікуванні БДПН його доцільно призначати в меншій початковій дозі, ніж вказано в інструкції до застосування, – не більше 5–10 мг/добу у 2 прийоми. Темпи збільшення дози залежать від переносимості (див. далі). При гарній переносимості через 3–4 дні дозу збільшують до 10–25 мг у 2 прийоми, подальше збільшення проводиться 1 раз на 10–14 днів до досягнення терапевтичної дози 50–150 мг/день, яку ділять на 2–3 прийоми. Рішення про відміну препарату через неефективність можна приймати не раніше ніж через 6–8 тижнів прийому, причому не менше 2 тиж-

нів препарат повинен прийматися в максимально переносимій дозі [29].

Основними помилками при призначенні амітриптиліну є:

1. Призначення вищих початкових доз або швидше збільшення дози, у зв'язку з чим багато хворих відмовляються від подальшого прийому через побічні ефекти.
2. Призначення занадто малих доз амітриптиліну – від 2,5 до 25 мг/д, які, як правило, не знімають больовий синдром, у зв'язку з чим пацієнти перестають приймати препарат через уявну неефективність.

Головними проблемами ТЦА є їх недостатньо хороша переносимість і тісно пов'язаний з нею великий перелік абсолютних і відносних протипоказань до застосування. Побічні ефекти виникають у 25–55 % пацієнтів і є причиною припинення прийому амітриптиліну у 3–4 з кожних 100 чоловік (табл. 6).

Слід особливо підкреслити крайню небажаність призначення амітриптиліну будь-яким пацієнтам старечого віку і хворим на ЦД з клінічно значущою кардіологічною патологією, у яких він буде провокувати аритмії та ішемію міокарда.

Амітриптилін, іміпрамін і кломіпрамін за хімічною будовою – третинні аміни. Є ряд даних, що ТЦА, які

належать до вторинних амінів (нортриптилін і дезипрамін), переносяться дещо краще, ніж третинні аміни, однак рандомізованих контрольованих досліджень з лікування больових синдромів з ними проведено менше і на дуже невеликих вибірках.

При призначенні будь-яких ТЦА слід також враховувати досить велику кількість лікарських взаємодій.

Ортоstaticна гіпотонія, затримка сечі, запори, тахікардія, “сухий синдром” можуть виникати не тільки у літніх людей. Наявність глаукоми та аденоми передміхурової залози є протипоказанням для призначення ТЦА. Тривале застосування ТЦА у 2,2 раза підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда. До додаткових недоліків амітриптиліну можна віднести нелінійність фармакокінетики, тобто при прийомі невеликих доз концентрація речовини в плазмі може бути більшою, ніж при прийомі великих доз [29, 31, 32].

Селективні блокатори зворотного захоплення серотоніну

Селективні блокатори зворотного захоплення серотоніну (пароксетин, флуоксетин) не чинять дії на постсинаптичні рецептори і мають, у зв'язку з цим, менше побічних ефектів, але їх здатність зменшувати нейропатичний біль істотно поступається ТЦА.

Таблиця 6. Переносимість і протипоказання до використання трициклічних антидепресантів (на прикладі амітриптиліну)

Побічні ефекти	Протипоказання та застереження
1. Центральні гістамінові Виражена седація, сонливість, загальмованість, аж до сплутаності свідомості. Підвищений апетит і маса тіла	Старечий вік, цереброваскулярні захворювання. Робота, що вимагає підвищеної уваги. Підвищення гіперглікемії може вимагати підвищення дози цукрознижуючих препаратів
2. Холінолітичний Сплутаність свідомості, когнітивні дисфункції у пацієнтів похилого віку при тривалому застосуванні. Утруднене сечовипускання, запори, сухість в роті, нечіткість зору Синусова тахікардія	Старечий вік, цереброваскулярні захворювання. Гіпертрофія передміхурової залози, глаукома. Тахіаритмії
3. Адренолітичні Артеріальна гіпотонія, рефлекторна тахікардія, сонливість, головокружіння	Схильність до ортоstaticної гіпотонії, кардіоваскулярна форма діабетичної автономної полінейропатії
4. Адренергічні (відзначаються лише в перші 2 тижні лікування): тривога, відчуття “внутрішнього тремтіння”, тремор	
5. Хінідиноподібні Подовження інтервалу PR, QRS і QT на електрокардіограмі	Порушення серцевої провідності, АВ-блокада, подовження інтервалу QT. Одночасний прийом препаратів, що подовжують інтервал QT
6. Підвищена судомна готовність	Епілепсія

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСН)

Із СІЗЗСН для лікування БДПН можуть використовуватися дулоксетин і венлафаксин.

Дулоксетин має кращу доказову базу по цих показаннях, ніж венлафаксин. Початкова доза дулоксетину – 60 мг 1 р/день, ефективні знеболюючі дози – 60 і 90 мг 1 р/день і 60 мг 2 р/добу (сумарно 120 мг/добу). У зв'язку з тим, що в перші 1–2 тижні прийому дози 60 мг у деяких пацієнтів може порушуватися сон, з'явитися тахікардія або легка нудота, можна починати прийом із 30 мг/добу зі збільшенням дози до 60 мг через 1 тиждень. Альтернативою є комбінація дулоксетину в дозі 60 мг з невеликими дозами будь-якого препарату з протитривожним ефектом (валеріани або тофізопаму в дозі 50 мг 2 р/добу, або гідроксизину в дозі 12,5–25 мг/добу в 1 або 2 прийоми, або тіаприд по 50 мг 2 р/добу, або феназепам по 0,025 мг 1–2 р/добу і т.д.). Через 2–3 тижні протитривожний препарат відмінюють, а прийом дулоксетину продовжують. Якщо при подальшому підвищенні дози дулоксетину порушення сну і тахікардія з'являються знову (хоча це буває вкрай рідко), то протитривожний препарат можна знову призначити на 1–2 тижні. Зменшення больового синдрому відзначається вже в перші дні прийому препарату. Якщо цього не відбувається, то для того, щоб повною мірою оцінити терапевтичний ефект дулоксетину у конкретного хворого БДПН, необхідно приймати його в дозі 120 мг/добу (або в максимально переносимій дозі) не менше 4 тижнів. NNT (“number-needed-to-treat” – число хворих, яких необхідно пролікувати для отримання заданої відмінності) дулоксетину дорівнює 1,7–7, тобто ослаблення болів на 30–50% і більше відзначається приблизно у одного з 2–7 пацієнтів. При необхідності відміни препарату її слід проводити поступово, зменшуючи дозу тими ж темпами, якими її спочатку збільшували.

До переваг дулоксетину відносяться прийом 1 р/д, доведений позитивний вплив на якість життя, порушену через БДПН, і супутню депресію, хоча знеболююча дія СІЗЗСН, як і ТЦА, також не залежить від антидепресивного. Всі дози дулоксетину досить добре переносяться, практично не впливають на глікемію і показники ліпідного спектра.

До побічних ефектів дулоксетину в дозі 60 мг відносяться порушення сну (труднощі засинання або, навпаки, сонливість), схильність до закріпів. На більших дозах можуть з'являтися сухість у роті, пітливість, посилення або, частіше, зниження апетиту, проте всі ці побічні ефекти виражені слабо чи помірно і призводять до відмови від прийому препарату не біль-

ше ніж 4–10% хворих (60 мг/добу) і 12–19% хворих (120 мг/добу). Пацієнти літнього і старечого віку цілком задовільно переносять дулоксетин при ретельному дотриманні правил його призначення.

Дулоксетин протипоказаний хворим з декомпенсованою глаукомою і печінковою недостатністю, а також при хронічній хворобі нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації менше 30 мл/хв. Серцево-судинні захворювання не є протипоказанням до його застосування (крім рефрактерної до терапії артеріальної гіпертонії), що вигідно відрізняє дулоксетин від ТЦА, так само як і менша кількість медикаментозних взаємодій.

Інший СІЗЗСН – венлафаксин – мало використовується для лікування БДПН, хоча, за наявними даними, в дозах 150–225 мг/д він дозволяє домогтися зменшення больового синдрому на 50% і більше у 56% хворих. Лікування починають з дози 37,5 мг 2 р/добу, збільшують її на 75 мг щотижня до досягнення терапевтичної або максимально переносимої дози. Тривалість прийому венлафаксину, після якої можна повною мірою оцінити його ефективність, – не менше 4–6 тижнів по 225 мг/добу. NNT венлафаксину знаходиться в діапазоні від 5 до 8, тобто ефект на зазначених дозах вдається отримати у 1 з 5–8 пацієнтів. Основними побічними ефектами венлафаксину є безсоння, тахікардія, нудота і посилення тривоги в перші тижні прийому і в подальшому при збільшенні дози, а також підвищення судомної готовності. Прийом препарату через несприйняття припиняє 1 пацієнт із кожних 9–16 чоловік. З нашого досвіду, пацієнти гірше переносять повні терапевтичні дози венлафаксину, ніж повні терапевтичні дози дулоксетину; менш зручний і режим його дозування – 3 р/д. Щоб уникнути синдрому відміни, венлафаксин слід відмінити поступово [29, 31, 32, 33].

Протисудомні препарати (антиконвульсанти)

Історія застосування антиконвульсантів для лікування нейропатичного болю налічує близько 70 років. Першим у 1942 р. при невралгії трійчастого нерва почали застосовувати фенітоїн, із 1962 р. – карбамазепін. У 1970–1980-х рр. пробували застосовувати клоназепам (неефективний при БДПН) і препарати вальпроєвої кислоти. Із 1990-х рр. арсенал лікаря для лікування БДПН поповнився габапентином, а в 2004 р. – прегабаліном.

Модулятори натрієвих каналів. Карбамазепін, як і раніше, залишається препаратом першої лінії для лікування тригемінальної невралгії, однак даних на користь його застосування при БДПН мало. Невеликі дослідження з неоптимальним дизайном дозволяли припускати ефективність карбамазепіну при БДПН,

в той час як великі плацебо-контрольовані дослідження її не підтвердили. У зв'язку з цим у більшості міжнародних клінічних рекомендацій щодо БДПН карбамазепін або не згадується, або прямо не рекомендується, або з застереженнями віднесений до 2-ї лінії терапії. Основна проблема при лікуванні карбамазепіном полягає в тому, що для знеболюючого ефекту при БДПН необхідні середні і високі дози (600–1 200 мг/добу), які досить погано переносяться багатьма пацієнтами (виражена сонливість, седация, запаморочення, порушення рівноваги і ходи, гемато- і гепатотоксичність). Проте з огляду на невисоку вартість цей препарат повинен залишатися в якості варіанта лікування БДПН. Початкова доза карбамазепіну становить 100 мг 2–3 р/добу (ретардних форм – 1 р/добу). Слід підкреслити, що виражена сонливість зазвичай спостерігається при зміні (поступове збільшення) концентрацій карбамазепіну в крові, а після стабілізації концентрацій сонливість зменшується. З цієї причини збільшувати дозу рекомендується після того, як сонливість, що виникла на тлі прийому попередньої дози, зменшиться або пройде. Цього принципу слід дотримуватися на всьому протязі титрування дози з кроком 200 мг, тому в кінцевому підсумку темпи титрування можуть бути різними у різних пацієнтів. Настільки ж поступово проводиться й відміна карбамазепіну.

До останнього часу окскарбазепін, що входить до цієї ж групи, вважався вкрай малоефективним при БДПН. Однак нещодавно було показано, що його ефективність залежить від фенотипу нейропатичного болю: при наявності гіпералгезії / алодинії і збереженій чутливості (що ближче до гострої сенсорної нейропатії) препарат виявився ефективним (NNT дорівнює 3, тобто знеболення не менш ніж на 50 % досягається у кожного третього пацієнта), а при БДПН з втратою чутливості препарат практично не працював. Отже, перед призначенням цього препарату необхідно визначити фенотип БДПН, що вимагає ретельної оцінки всіх видів чутливості. Початкова доза окскарбазепіну становить 300 мг 2 р/добу, терапевтична для знеболювання – 1 800–2 400 мг/добу; принципи титрування дози такі самі, як у карбамазепіну [29, 31, 32].

Модулятори кальцієвих каналів (габapентинoїди)

До цієї групи входять два препарати з близькою будовою молекули – похідні гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК, англ. абревіатура GABA, звідки і утворилася назва групи – “габapентинoїди”). Препарати цієї групи зв'язуються не з рецепторами ГАМК, а з α -2- δ -субодиницею потенціалзалежних кальцієвих каналів нейронів, що викликає зменшення надходження іонів Ca^{2+} у

пресинаптичні закінчення нейронів, які перебувають у стані гіперзбудження. Це веде до гальмування виходу збуджуючих нейромедіаторів у синаптичну щілину і повільнення передачі нервового імпульсу на наступний нейрон. Важливо, що габapентинoїди діють тільки на “перезбуджені” нейрони в задньому розі спинного мозку і центральній нервовій системі (ЦНС) і не впливають на нормально функціонуючі нейрони.

Першим із цих препаратів був впроваджений у клінічну практику габapентин. Його призначають у початковій дозі 300 мг 1 р/д, на 2-й день – 300 мг 2 р/добу, на 3-й день – 300 мг 3 р/добу; в подальшому дозу поступово збільшують до терапевтичної (1 800–3 600 мг/добу). В даний час існує габapентин подовженої дії із зручнішим одноразовим прийомом. Мінімальна тривалість терапії, необхідна для оцінки ефективності габapентину у конкретного хворого, становить від 3 до 8 тижнів титрування дози, плюс не менше 2 тижнів прийому у вищій дозі 3 600 мг/добу. NNT габapентину дорівнює 3–7, тобто хоча б задовільний знеболюючий ефект досягається у 1 з 3–7 пацієнтів.

Пізніше створений прегабалін (модифікована молекула габapентину) є в даний час найбільш вивченим при БДПН препаратом, із знеболюючим ефектом, доведеним у більшості досліджень.

Прегабалін зв'язується з білком α -2-дельта-кальцієвих каналів на пресинаптичній мембрані і зменшує входження кальцію в цитоплазму. Це призводить до зменшення виділення нейротрансмітерів, у першу чергу збуджує медіатор глутамату, що призводить до зменшення збудливості нейронів заднього рогу. Причому прегабалін діє переважно на гіперзбуджені нейрони.

Важливою перевагою прегабаліну є його фармакокінетика. Він дуже швидко всмоктується з кишечника з досягненням максимальної концентрації в крові вже через годину і довго зберігається в крові у високій концентрації, що дозволяє призначати препарат 2 рази на добу в рівних дозах. Прегабалін має дуже високу біодоступність (90 %), перевершуючи в цьому відношенні габapентин (60 %). Прийом їжі не впливає на біодоступність препарату.

Спорідненість молекули прегабаліну до α -2- δ -субодиниці Ca^{2+} -каналу в 6 разів вища, ніж у габapентину, а всмоктування є лінійним і залежить від дози, що також позитивно відрізняє прегабалін від габapентину. У зв'язку з цими особливостями фармакокінетики знеболюючий ефект настає раніше, ніж у габapентину. Крім того, прегабалін ефективніший за габapентин: його середня доза (450 мг/добу) за знеболювальною дією порівнянна з вищою добовою дозою габapентину (3 600 мг).

Дозу прегабаліну можна підібрати швидше, ніж габapентину. У 1–2-й день препарат приймають по 75 мг

2 р/добу, із 3-го по 7-й день – по 150 мг 2 р/добу, далі, при необхідності, – по 300 мг 2 р/добу. Робити висновок про неефективність прегабаліну можна тільки після прийому дози 600 мг/добу протягом 2 тижнів. Близько 50 % хворих з БДПН відзначають зменшення болю на 50 % і більше на добовій дозі прегабаліну 300 мг, а на дозі 600 мг/добу майже у 30 % пацієнтів відзначається зниження больового синдрому на 70 % і більше. Як правило, поліпшення з'являється вже на першому тижні лікування. NNT прегабаліну дорівнює 4–5, тобто хороший знеболюючий ефект спостерігається у 1 з 4–5 пацієнтів з БДПН.

Важливо, що прегабалін має сенс призначати навіть тим пацієнтам, які не відповіли або недостатньо відповіли на терапію габапентином або ТЦА – у таких хворих через 6 міс. лікування прегабаліном відзначається додаткове зменшення больового синдрому приблизно на 25 %.

Одночасно з ліквідацією больового синдрому поліпшуються показники функціонування і якість життя. У клінічних дослідженнях неодноразово були показані стійке поліпшення сну і зменшення тривоги, яка часто супроводжує больовий синдром. Ще одна їх перевага – відсутність лікарських взаємодій. Антидепресивною дією габапентиноїди не володіють.

Побічні ефекти габапентиноїдів полягають у запамороченні, сонливості, периферичних набряках, збільшенні маси тіла, слабкості, головному болю і сухості в роті, які зазвичай досить швидко (2–4 тижні) зникають, навіть якщо хворий продовжує прийом препарату або збільшує його дозу. Найчастішими побічними ефектами прегабаліну є запаморочення (21–46 % хворих) і сонливість (14–46 % хворих). Зазвичай вони виникають у 1-й або 2-й день прийому препарату і минають через 6–17 днів (запаморочення) або 26–31 день (сонливість), про що слід попередити хворого заздалегідь. Незважаючи на досить високу частоту запаморочення і сонливості, частота відмови пацієнтів від прийому прегабаліну в дозах 150–300 мг/добу через несприйняття становить 2,6 % і 2,1 % хворих відповідно, в дозі 600 мг/добу – до 28 %. Як і при прийомі будь-яких психотропних засобів, до побічних ефектів більше схильні пацієнти старшого віку, яким з огляду на це потрібно починати з меншої дози і титрувати дози повільніше.

Швидко скасування прегабаліну може у деяких пацієнтів супроводжуватися синдромом відміни у вигляді безсоння, головного болю, нудоти, тривоги, посилення болю, запаморочення, пітливості і судом. Хворих слід попередити про необхідність повільної й поступової відміни препарату навіть у разі поганої переносимості.

Проведено 10 рандомізованих подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень, в основному

при больовій діабетичній полінейропатії органів і кісткового мозку, в яких брало участь майже 10 000 хворих. Показано, що прегабалін високоефективний при будь-якому нейропатичному болю. Прегабалін володіє унікальним механізмом дії – модулює активність нейронів.

Проведені дослідження показали, що прегабалін істотно зменшує інтенсивність нейропатичного болю протягом перших трьох діб прийому препарату. Настільки висока ефективність прегабаліну в купіруванні НБ вигідно відрізняє його від попереднього покоління антиконвульсантів, наприклад, габапентину. Тривалі дослідження (15 місяців) застосування прегабаліну при нейропатичному болю показали, що він зберігає свій знеболюючий ефект весь період прийому без розвитку толерантності до препарату. Прекрасний протибольовий ефект прегабаліну підтверджується поліпшенням у хворих показників сну, настрою і якості життя. Прегабалін добре переноситься хворими з нейропатичним болем.

У зв'язку з тим, що препарат не метаболізується в печінці, не взаємодіє з системою цитохрому P450 і виводиться нирками у вигляді незміненої молекули, він не володіє гепатотоксичністю. Препарат не діє на ниркову тканину і не викликає патологію нирок, тому він може бути використаний у хворих з нирковою патологією, проте дозу препарату в цьому випадку слід підбирати відповідно до інструкції.

Прегабалін не взаємодіє з іншими препаратами і може бути використаний в різних комбінаціях, наприклад, з протидіабетичними препаратами. У клінічних дослідженнях прегабалін показав свою високу ефективність при нейропатичному болю, зумовленому діабетичним ураженням периферичних нервів. Так, в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у 146 хворих з больовою ДПН було отримано достовірне зниження інтенсивності нейропатичного болю вже протягом першого тижня дослідження, яке підтримувалося протягом наступних 8 тижнів прийому препарату. У якості основного критерію в дослідженні використовувалася градуїрована візуально-аналогова шкала Лікєрта. Відзначено також значне поліпшення сну і соціальних можливостей хворих. В іншому дослідженні на 81 хворому показано, що при неефективності інших фармакологічних препаратів при больовій діабетичній полінейропатії прегабалін у дозі 150–600 мг був достовірно ефективний.

Таким чином, сучасні фармакологічні препарати, в першу чергу прегабалін, що застосовуються при лікуванні нейропатичного болю у хворих з ДПН, дозволяють використовувати їх у вигляді монотерапії або в комбінації, зменшити больовий синдром у більшості пацієнтів і значно підвищити їх якість життя [31, 32, 33].

Наркотичні анальгетики

У цю групу входять опіоїди, з яких для лікування БДПН застосовують трамадол (змішаний агоніст-антагоніст мю-опіоїдних рецепторів, інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну), оксикодон і рідше – морфін (обидва – агоністи каппа-, мю- і дельта-опіоїдних рецепторів). Будучи найсильнішими анальгетиками, вони підтвердили свій ефект у важких випадках БДПН і належать до препаратів глибокого резерву у зв'язку з високим ризиком розвитку залежності, зловживання, вираженої седації, пригнічення дихання і моторики кишківника, нудотою і блювотою та іншими побічними діями.

Коли всі можливості знеболювання за допомогою антидепресантів і протисудомних засобів вичерпані, то вдаються до призначення трамадолу в початковій дозі 50 мг 1–2 р/добу, поступово збільшуючи її при необхідності до 100 мг 2–4 р/добу. NNT трамадолу дорівнює 3–6 (зменшення болю на 30–50% і більше у кожного третього – шостого пацієнта). Остаточо судити про його ефективність можна не менше ніж через 4 тижні прийому в дозі 400 мг/добу. У пацієнтів старше 75 років максимальна добова доза не повинна перевищувати 300 мг у зв'язку з ризиком порушення свідомості (сплутаність). Трамадол не слід приймати одночасно з антидепресантами, що діють на серотонін (групи СІОЗС, СІОЗСН, ТЦА), через небезпеку розвитку серотонінового синдрому. Вищі добові дози оксикодону і морфіну сульфату – 120 мг.

Найчастішою помилкою є необґрунтоване призначення трамадолу пацієнтам, яким не проводилася знеболювальна терапія ТЦА, дулоксетином або габапентиноїдами в повній дозі і протягом достатнього періоду часу.

Вибір препарату, зміна препарату і комбінована медикаментозна терапія больової форми ДПН

Таким чином, у даний час лікар має досить великий асортимент препаратів для знеболення у пацієнтів з БДПН. Комбінація прегабаліну або габапентину з трициклічним антидепресантом або опіоїдом у нижчих дозах сприяє кращому ефекту порівняно з монотерапією при периферичному НБ. Проте ефективність і несприятливі ефекти монотерапії у високих дозах подібні до комбінованої терапії у середніх дозах у пацієнтів з діабетичним НБ, які не реагували на монотерапію у помірних дозах [30]. Ці дані обґрунтовують доцільність застосування комбінацій ліків у помірних дозах у пацієнтів з непереносимістю високодозової монотерапії.

Всі препарати можна поділити на препарати 1-ї, 2-ї і 3-ї лінії. Це відображає точку зору експертів, що вибір

того чи іншого препарату для лікування БДПН в кожному конкретному випадку ґрунтується на сукупності факторів, у яку, крім наявних доказових даних, входять супутня медикаментозна терапія, переносимість препаратів, а також вартість і переваги пацієнта, його вік і супутні захворювання. Останні можуть бути протипоказаннями до того чи іншого препарату або, навпаки, продиктувати вибір препарату, що діє як на больовий синдром, так і на супутню патологію. Так, антидепресанти групи СІЗЗСН і ТЦА можуть бути оптимальним варіантом для пацієнта з БДПН і депресією, при цьому ТЦА будуть добре переносити переважно молоді хворі з БДПН, що не мають серйозних соматичних супутніх захворювань. Прегабалін доцільно призначати, наприклад, хворому з БДПН і генералізованим тривожним розладом (хронічною патологічною тривогою), частота якого у хворих на ЦД знаходиться в діапазоні 15–60%. Прегабалін і габапентин також принесуть подвійну клінічну користь пацієнтам з БДПН і безсонням.

Хоча препаратів, які можуть використовуватися у пацієнтів з БДПН, досить багато, купірувати больовий синдром за допомогою монотерапії вдається далеко не у всіх. Крім того, хворий може не переносити повну терапевтичну дозу препарату. Все це диктує необхідність використання комбінованої терапії. Комбінації препаратів слід складати з препаратів з різним механізмом дії (з різних фармакологічних груп), різним спектром побічних ефектів, щоб уникнути їх посилення та лікарських взаємодій (табл. 7).

Підкреслимо, що наведені в таблиці 6 рекомендації щодо раціональних і нераціональних комбінацій складені в основному на підставі фармакологічних характеристик препаратів. Клінічних досліджень, в яких порівнювалися б різні комбінації між собою, вкрай мало, тому судити про те, яка з них найбільш ефективна і безпечна, не видається можливим. Те, що комбінації дійсно ефективніше усувають больовий синдром, ніж монотерапія, не викликає сумніву. Однак при використанні практично будь-якої комбінації не вдається уникнути тієї чи іншої міри посилення пригнічуючої дії на ЦНС (седація).

Цікавим є дослідження COMBO-DN, в якому порівнювали хворих БДПН, що не відповіли на середні дози знеболювальних препаратів і переведені або на високі дози дулоксетину (120 мг/добу), або на комбінацію дулоксетину в дозі 60 мг з прегабаліном 300 мг/д, або на високі дози прегабаліну (600 мг/добу). Значущої статистичної різниці в ефективності комбінованої терапії і високодозової монотерапії прегабаліном або дулоксетином в цілому не було: зменшення болю не менше ніж на 50% було досягнуто у 52,1% пацієнтів на комбінації і у 39,3% на монотерапії високими дозами (об'єднана група на монотерапії обома препаратами)

Таблиця 7. Комбінована терапія больової форми ДПН

Препарат, що призначений першим	Препарат, який доцільно додати	Препарати, комбінації з якими слід уникати
Прегабалін, Габапентин	ТЦА, СІЗЗСН, трамадол, інші опіоїди	Інший препарат з групи габапентиноїдів
СІЗЗСН	Прегабалін, Габапентин*, опіоїди	СІЗЗСН
ТЦА	Прегабалін, Габапентин*, опіоїди	СІЗЗСН, трамадол
Трамадол	Прегабалін, Габапентин*, опіоїди	СІЗЗСН, ТЦА
Інші опіоїди	СІЗЗСН	Інші опіоїди

*останнім часом з'явилися дані про небажану комбінацію габапентину з опіоїдами

($p = 0,068$). Однак після додавання 60 мг дулоксетину до 300 мг прегабаліну у пацієнтів, які раніше не відповіли на монотерапію прегабаліном, відзначалася істотно більш виражена позитивна динаміка, ніж на вищій дозі прегабаліну.

Із практичної точки зору приклад алгоритму лікування хворого БДПН з урахуванням можливості комбінованої терапії і заміни препаратів може мати наступний вигляд. Спочатку слід визначити вихідну вираженість больового синдрому (за ВАШ від 0 до 10). Потім пацієнтові призначають початкову терапію прегабаліном, поступово збільшуючи його дозу, при необхідності – до вищої (600 мг/добу) або до максимально переносимої дози. Через 1 міс. знову оцінюють вираженість болю в балах за ВАШ. Якщо інтенсивність болю становить до 3 балів, то терапію доцільно продовжувати без змін. Якщо інтенсивність болю зменшилась лише до 4–5 балів, то до лікування слід додати антидепресант (наприклад, дулоксетин відповідно до його режиму дозування). Якщо ж при контрольній оцінці через 1 міс. інтенсивність болю на монотерапії прегабаліном зменшується тільки до 7 балів або якщо пацієнт не переносить прегабалін, то необхідно поступово відмінити його (вищу дозу скасовують протягом 23 тижнів, менші дози – за пропорційно коротший період) і призначити інший препарат (дулоксетин або амітриптилін).

Терапія другої лінії. Є дані про ефективність при ДН антиаритмічних засобів (лідокіну і мексилетину). Вважають, що лідокіну діє на ектопічні нейронні розряди через блокуючі властивості щодо натрієвих каналів. Ефективність 5% патчів з лідокіном оцінювали при фокальній периферичній постгерпетичній невралгії, однак їх терапевтичний ефект виявився помірним порівняно з плацебо. Лідокіну у вигляді повільних внутрішньовенних інфузій (30 хв) у дозі 5 мг/кг ефективно зменшує біль при ДН. Застосування пероральної форми мексилетину в дозі 450–600 мг/д показало достовірне зменшення стріляючих, пекучих болів, поколювання. Це було доведено в ряді подвійних сліпих плацебо-

контрольованих досліджень, хоча за шкалою загальної оцінки болю поліпшення виявилось незначним. Але слід зазначити, що побічні ефекти при лікуванні антиаритмічними засобами менш виражені порівняно з антиконвульсантами. Також проаналізовано використання засобів з місцевоподразнюючою дією (висококонцентровані патчі з капсаїцином, Фіналгон, Апізартрон, Віпросал, Капсикам та ін.). Вони проявляють певну ефективність в лікуванні пекучих поверхневих і колючих болів при діабетичній та недіабетичній больовій невралгії, постгерпетичній невралгії. Проте немає даних щодо безпеки повторних застосувань на епідермальні нервові волокна у пацієнтів із НБ.

До терапії третьої лінії можна віднести застосування ботулінічного токсину типу А – потужного нейротоксину, який зазвичай застосовують для лікування фокальної гіперактивності м'язів і який показав ефективність повторних введень протягом 6 міс з посиленням ефектом другої ін'єкції. Ботулінічний токсин типу А виявив позитивний вплив при лікуванні периферичного НБ (наприклад, діабетичного НБ, постгерпетичної невралгії, невралгії трійчастого нерва) [31, 32, 33].

Можливою альтернативою може стати застосування центральних міорелаксантів, проте доказової бази, яка б свідчила про їх високу ефективність при ДН, немає.

Центральні міорелаксанти – гетерогенна група, до якої відносяться: Тизанідин (Сирдалуд) (агоніст альфа-2-адренорецепторів), Толперизон (Мідокалм) (блокатор Na-каналів і стабілізатор мембран), Баклофен (антагоніст GABA_B-рецепторів), Діазепам (агоніст GABA_A-рецепторів), Мемантин (інгібітор NMDA-залежних каналів). Із позицій формування болю і збереження якості життя при спастичному синдромі має значення зменшення ступеня вираженості спазму, поліпшення кровообігу в м'язі і, нарешті, відсутність м'язової слабкості після прийому лікарського засобу.

Тизанідин (сирдалуд) – релаксант скелетної мускулатури центральної дії. Стимулюючи пресинаптичні альфа-

2-рецептори, пригнічує вироблення амінокислот, які стимулюють N-метил-D-аспартатні (NMDA) рецептори, блокує на рівні проміжних нейронів спинного мозку передачу збудження, пригнічує надмірний м'язовий тонус і викликає знеболюючий ефект. Разом з тим проявляє центральний анагетичний ефект. Призначається в дозі 2–4 мг 3 рази на добу (не більше 36 мг/добу).

Толперизону гідрохлорид (мідокалм) – міорелаксант центральної дії, діє за допомогою впливу на каудальну частину ретикулярної формації і пригнічує патологічну спинномозкову рефлекторну активність, що підтверджено зниженням сумарного показника вираженості клінічних симптомів при болях у спині або кінцівках. Це є наслідком усунення ефекту м'язового спазму, який супроводжується стимуляцією ноцицепторів м'язів, локальною ішемією та подальшим викидом медіаторів запалення і болю (простагландинів, серотоніну, брадикініну). Призначається толперизон у дозі 50–150 мг 3 рази на добу або внутрішньом'язово 100 мг 2 рази на добу.

Селективні активатори нейрональних калієвих каналів SNEPCO

(*Selective Neuronal Potassium Channel Opener*)

Альтернативою групою знеболюючих препаратів є неопіодні анагетики центральної дії, які вибірково діють на рівні чутливих нейронів задніх рогів спинного мозку (коанальгетики).

Препарати цієї групи не впливають на рецептори серотоніну, допаміну, опіатів, центральні муска-

ринергічні, нікотинергічні, а також бензодіазепінові рецептори.

Механізм дії полягає в непрямому антагонізмі до NMDA-рецепторів і агонізмі по відношенню до GABA-ергічних рецепторів.

Під дією САНКК відбувається селективна активація (відкриття) потенціалнезалежних каналів іонів калію, що призводить до відтоку K^+ , відбувається стабілізація мембранного потенціалу нервової клітини та знижується її збудливість.

Опосередкований антагонізм до NMDA-рецепторів захищає нервові клітини від надходження іонів кальцію (Ca^{2+}). Через це знижується сенсibiliзуючий вплив підвищеного вмісту міжклітинного кальцію (Ca^{2+}). Як наслідок, відбувається інгібування висхідних ноцицептивних імпульсів, гальмується збудження нервової клітини у відповідь на імпульс.

Завдяки такому механізму дії забезпечується анагетичний ефект.

Одночасно проявляється міорелаксуюча дія. Наявність цього ефекту було доведено при застосуванні препарату в терапевтичних дозах, а саме – сприянням захоплення іонів кальцію мітохондріями. У поєднанні з інгібуванням передачі сигналів на мотонейрони, а також зі знеболювальним впливом на проміжні нейрони це забезпечує релаксацію м'язів: забезпечується не загальне розслаблення м'язів, а в першу чергу – розслаблення через усунення напруження м'язів.

Представником цієї групи препаратів є флупіртин (Катадолон). Він володіє доведеним анагетичним ефектом при больових синдромах різної етіології (радикулоневритах, вертеброгенних дорсопатіях, після-

Таблиця 8. Препарати 1-ї, 2-ї, 3-ї лінії для симптоматичної терапії больової ДПН

Препарати ADA		Лінія терапії за рекомендаціями медичних асоціацій, товариств, експертних груп					
		AAN	EFNS	ICPDN	NeuroPSIG	NICE	
Протисудомні	Прегабалін	1-ша	1-ша	1-ша	1-ша, 2-га	1-ша	1-ша, 2-га
	Габапентин	2-га	2-га	1-ша	2-га	1-ша	1-ша, 2-га
	Карбамазепін	–	–	–	2-га	Не рекомендовано використовувати	
	Вальпроати	–	2-га	–	–	–	–
Антидепресанти	ТЦА	1-ша, 2-га	2-га	1-ша	1-ша, 2-га	1-ша	1-ша, 2-га
	СИЗЗСН	–	–	–	–	–	–
	Дулоксетин	1-ша	2-га	1-ша	1-ша, 2-га	1-ша	1-ша, 2-га
	Венлафаксин	–	2-га	1-ша	–	1-ша	–
Опіоїди	Трамадол	3-тя	2-га	2-га, 3-тя	3-тя	2-га	3-тя
	Морфін, Оксикодон	3-тя	2-га	2-га, 3-тя	3-тя	3-тя	3-тя

операційному больовому синдромі, при онкологічних захворюваннях, захворюваннях опорно-рухового апарату, в тому числі при остеопорозі, міофасціальному синдромі).

Катадолон призначається по 100–200 мг 3–4 рази на день (добова доза 600 мг).

Обмеження у використанні препарату: вагітність, дитячий вік, важка печінкова недостатність, міастенія, алкоголізм.

Процес запобігання переходу болю в хронічну форму слід розглядати як наслідок здатності нейронів до проведення імпульсів, зумовленої гнучкістю функцій нейронів.

Завдяки активації внутрішньоклітинних процесів пластичність функцій нейронів активує механізм, відомий як “wind up”, тобто “роздування” – феномен, який призводить до нарощування рівня відповіді на кожен з наступних больових імпульсів.

NMDA-рецептори відіграють особливо важливу роль у спонуканні такої зміни (експресія генів). Непряма блокада цих рецепторів при застосуванні флупіртину призводить до пригнічення їх дії. Таким чином забезпечується протидія переходу болю в хронічну форму або у випадках вже існуючого хронічного болю відбувається “стирання” пам’яті про біль за рахунок стабілізації мембранного потенціалу і, як наслідок, знижується інтенсивність болю.

Немедикаментозні методи лікування больової форми ДПН

Можливе застосування електростимуляції периферичних нервів, у першу чергу пропріоцептивних волокон, для посилення гальмівних впливів на збудливість ноцицептивних нейронів спинного мозку, і голкорексотерапії. Нейростимуляція за допомогою електроакупунктури, черезшкірної електростимуляції нервів і курсової транскраніальної магнітної стимуляції за антибольовою ефективністю перевершують плацебо-процедури.

У важких випадках можливе використання фармакологічних препаратів інтрадурально.

Серед хірургічних методик, які можуть бути використані в лікуванні важких випадків, можна виділити наступні: хімічне руйнування нерва, перерізання нерва, звільнення нерва від спайок або його декомпресію, імплантація електродів у головний або спинний мозок.

В той же час необхідно проявляти обережність у виборі фізіотерапевтичних засобів лікування, оскільки порушення чутливості й вегетативні розлади при ДН призводять до утворення опіків і виразок. Крім того, у пацієнтів з найважчими випадками БДПН і неефективністю медикаментозної терапії додатковий ефект

можуть надати психотерапія (зокрема, когнітивно-поведінкова), кінезотерапія.

Інвазивні методи лікування болю

Існують інтервенційні та інвазивні методами лікування болю з використанням епідуральної катетеризації та катетеризації сплетення, а також нервові блокади і деструктивний нейролізис.

Інвазивні методики управління болем зазвичай використовуються в разі ракового або післяопераційного болю після того, як неінвазивні методи були вичерпані, і, зокрема, в разі розвитку небажаних явищ системної терапії болю.

Вони включають в себе ряд діагностичних блоків і методів лікування, включаючи ін’єкції, системи доставки лікарського препарату і нейростимуляцію, які мають досить гарну доказову базу.

Інтервенційне керування болем може мати ризики, які можливо звести до мінімуму за допомогою адекватного навчання кваліфікованого персоналу, а також може посилити процес хронізації хронічного нервового болю з психологічною коморбідністю і, отже, має розглядатись після міждисциплінарного обговорення випадку (наприклад, в рамках мультидисциплінарної команди з питань ведення болю).

Больова форма деаферентаційного (нейропатичного) болю є показанням до застосування інвазивних методів знеболення:

1. Епідуральна, субарахноїдальна (інтератекальна) блокада з використанням місцевих анестетиків, малих доз опіоїдів, введених болюсно або за допомогою інфузатора, що забезпечують ефективне цілодобове знеболення.
2. Нейролізис. Введення нейролітичних препаратів (етанол, фенол) з метою хімічного руйнування нервових корінців (епідуральний, інтраатекальний нейролізис) значно полегшують болі в онкохворих від 3 до 6 місяців.

При локалізованому болю – епідуральний нейролізис (шия, верхні, нижні кінцівки, фантомні болі, дорсалгія).

3. Нейростимуляція – це регуляція больової чутливості немедикаментозними методами знеболення. До таких методів належать різні варіанти електростимуляційної терапії больових синдромів. Залежно від рівня впливу на анатомічні структури периферичної або центральної нервової системи виділяють черезшкірну, епідуральну, транскраніальну, радіочастотну електростимуляцію.

Нейростимуляція особливо показана при лікуванні нейропатичного болю, що важко піддається медикаментозній терапії. Електростимуляція здійснюється за допомогою апарата, використовуючи спеціальні голки, електроди.

Черезшкірна електронейростимуляція полегшує ішемічний біль при захворюваннях периферичних судин, при травмі периферичного нерва, фантомний біль або біль в куксі, комплексний регіонарний больовий синдром (каузалгія). Електростимуляція певних зон ЦНС (таламічних ядер) показана при лікуванні постінсультних, таламічних болів. Клінічна ефективність методу оцінюється за суб'єктивними відчуттями, зниженням витрат ненаркотичних анальгетиків, параметрами дихання і кровообігу. Метод найбільш ефективний для усунення болю, зумовленого ушкодженням нервів, сплетень, стовбурів, при лікуванні захворювань опорно-рухового апарату.

4. Радіочастотний нейролізис (нейроабляція) є методом термодеструкції, що широко застосовується при лікуванні дискогенного болю, невралгії трійчастого нерва, в аритмології, онкології.
5. Кріоаналгезія. Основний принцип кріотерапії полягає в тому, що за допомогою методів візуалізації та/або за допомогою електричної стимуляції за допомогою спеціального апарату на нерв діють низькою температурою. Холод викликає аксонотмезис нерва, тобто викликається загибель аксона при збереженні епіневрія, периневрія, шваннівських клітин, що дає можливість регенерації нерва через певний час.

Методи лікування БДПН, що НЕ рекомендуються до застосування

Спроби хірургічної та хімічної симпатектомії для лікування БДПН не підтверджуються доказовими дослідженнями і можуть супроводжуватися істотною частотою ускладнень і посиленням больового синдрому. Більш того, вони не обґрунтовані навіть теоретично, адже у хворих на хронічні форми ДПН симпатична денервація вже присутня у зв'язку з пошкодженням автономної нервової системи. Про вже наявну симпатичну денервацію свідчать, наприклад, видиме розширення та повнокрів'я вен і капілярної мережі нижніх кінцівок.

Також немає доказової бази для лікування БДПН і у традиційної акупунктури, магнітотерапії, інфрачервоної лазеротерапії.

Література

1. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *The Journal of Pain* [Internet]. Elsevier BV; 2006 Apr;7(4):281–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>
2. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: The saga of clinical tools. *Pain* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2011 Mar;152(-Supplement): S74–S83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.027>
3. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2008 Jun;136(3):380–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.013>
4. International Working Group on the Diabetic Foot. Available from: <https://iwgdfguidelines.org>
5. Freynhagen R, Baron R, Tölle T, Stemmler E, Gockel U, Stevens M, et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MI-PORT). *Current Medical Research and Opinion* [Internet]. Informa Healthcare; 2006 Feb;22(3):529–37. Available from: <https://doi.org/10.1185/030079906x89874>
6. Abbott CA, Malik RA, van Ross ERE, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K. *Diabetes Care* [Internet]. American Diabetes Association; 2011 Aug 18;34(10):2220–4. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc11-1108>
7. Lee AYW, Chung SSM. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. *The FASEB Journal* [Internet]. FASEB; 1999 Jan;13(1):23–30. Available from: <https://doi.org/10.1096/fasebj.13.1.23>
8. Shinohara M, Thornalley PJ, Giardino I, Beisswenger P, Thorpe SR, Onorato J, et al. Overexpression of glyoxalase-I in bovine endothelial cells inhibits intracellular advanced glycation endproduct formation and prevents hyperglycemia-induced increases in macromolecular endocytosis. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 1998 Mar 1;101(5):1142–7. Available from: <https://doi.org/10.1172/jci119885>
9. Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* [Internet]. American Diabetes Association; 1998 Jun 1;47(6):859–66. Available from: <https://doi.org/10.2337/diabetes.47.6.859>
10. Derubertis FR, Craven PA. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. Mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes* [Internet]. American Diabetes Association; 1994 Jan 1;43(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.2337/diabetes.43.1.1>
11. Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. *Diabetes* [Internet]. American Diabetes Association; 1994 Sep 1;43(9):1122–9. Available from: <https://doi.org/10.2337/diabetes.43.9.1122>
12. Koya D, Jirousek MR, Lin YW, Ishii H, Kuboki K, King GL. Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 1997 Jul 1;100(1):115–26. Available from: <https://doi.org/10.1172/jci119503>
13. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, et al. Amelioration of Vascular Dysfunctions in Diabetic Rats by an Oral PKC beta Inhibitor. *Science* [Internet]. Ameri-

- can Association for the Advancement of Science (AAAS); 1996 May 3;272(5262):728–31. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.272.5262.728>
14. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells and In Vivo. *Circulation* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2000 Feb 15;101(6):676–81. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.6.676>
 15. Studer RK, Craven PA, DeRubertis FR. Role for protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium. *Diabetes* [Internet]. American Diabetes Association; 1993 Jan 1;42(1):118–26. Available from: <https://doi.org/10.2337/diabetes.42.1.118>
 16. Feener EP, Xia P, Inoguchi T, Shiba T, Kunisaki M, King GL. Role of Protein Kinase C in Glucose- and Angiotensin II-Induced Plasminogen Activator Inhibitor Expression 1. Progression of Chronic Renal Diseases [Internet]. S. Karger AG; 180–7. Available from: <https://doi.org/10.1159/000425092>
 17. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. American Society for Clinical Investigation; 1998 Jan 1;101(1):160–9. Available from: <https://doi.org/10.1172/jci119875>
 18. Sayeski PP, Kudlow JE. Glucose Metabolism to Glucosamine Is Necessary for Glucose Stimulation of Transforming Growth Factor- α Gene Transcription. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB); 1996 Jun 21;271(25):15237–43. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.271.25.15237>
 19. Wells L, Hart GW. O-GlcNAc turns twenty: functional implications for post-translational modification of nuclear and cytosolic proteins with a sugar. *FEBS Letters* [Internet]. Wiley; 2003 Jun 11;546(1):154–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(03\)00641-0](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(03)00641-0)
 20. Du X-L, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. Proceedings of the National Academy of Sciences; 2000 Oct 24;97(22):12222–6. Available from: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.22.12222>
 21. Korshunov SS, Skulachev VP, Starkov AA. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Letters* [Internet]. Wiley; 1997 Oct 13;416(1):15–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(97\)01159-9](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(97)01159-9)
 22. Murashko NK. Neuropathic pain: an interdisciplinary approach in diagnosis and treatment. *EFNS Recommendations. Art of treatment. Magazine of the modern doctor*; 2013; 6:47–9.
 23. Keen H, Fukker J, Menzinger G. Early closure of European Pimagedine trial. *The Lancet* [Internet]. Elsevier BV; 1997 Jul;350(9072):214–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)26029-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)26029-0)
 24. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2001 Feb 5;44(2):129–46. Available from: <https://doi.org/10.1007/s001250051591>
 25. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* [Internet]. Wiley; 2006 Nov;13(11):1153–69. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x>
 26. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology* [Internet]. Wiley; 2010 Apr 7;17(9):1113–e88. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>
 27. Finnerup NB, Attal N. Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook? *Pain Management* [Internet]. Future Medicine Ltd; 2016 Jan;6(1):1–3. Available from: <https://doi.org/10.2217/pmt.15.53>
 28. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, et al. Upregulation of Dorsal Root Ganglion $\alpha 2\delta$ Calcium Channel Subunit and Its Correlation with Allodynia in Spinal Nerve-Injured Rats. *The Journal of Neuroscience* [Internet]. Society for Neuroscience; 2001 Mar 15;21(6):1868–75. Available from: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-06-01868.2001>
 29. Starostina OG. State budgetary institution of health care of the Moscow region “MONIKI them. M. F. Volodymyrsky “. *RMJ*. 2017; 22:1665–76.
 30. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhasira D, et al. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2013 Dec;154(12):2616–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.043>
 31. Mohort TV. Neuropathy in diabetes mellitus: modern treatment principles. *Medical News*. 2008; 1:40–7.
 32. Strokov IA. HBOU VPO «First MDMU them. I.M. Sechenov» Ministry of Health of Russia. *RMJ*. 2008; 28:1892.
 33. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Wiley; 2017 Jun 9; Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007938.pub4>
 34. Balabolkin MI. Diabetic neuropathy: pathogenesis, diagnosis, classification, prognostic value, treatment: educational method. *Manual. Moscow. Examination*. 2003.
 35. Galstyan GR, Udovichenko OV, Tokmakova AY, Antsiferov MB. Diabeticheskaya neyropatiya: epidemiologicheskie i klinicheskie aspekty. *Diabetes mellitus* [Internet]. Endocrinology Research Centre; 2000 Mar 15; (1):19. Available from: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5738>
 36. Gurieva IW. Diabetic peripheral sensorimotor neuropathy: method. *Recommendation*; 2000:1–76.
 37. Dedov II. Diabetic foot. *Practical Medicine*; 2005:48–57.

38. Kotov SV. Diabetic neuropathy. *Medicine*; 2000;45-150.
39. Wein AM. Pain syndromes in neurological practice. *Medicine*; 2001:249- 67.
40. Yakhno NN. Methodical recommendations for the diagnosis and treatment of neuropathic pain. Under the editorship of the Academy of Sciences of the Russian Academy of Sciences. Russian Academy of Medical Sciences publication: 2008:32.
41. Galstyan GR. Diabetic neuropathy. In the book: Complications of diabetes mellitus: treatment, prevention. Medical Information Agency; 2017:608-28.
42. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* [Internet]. American Diabetes Association; 1996 Oct 1;45(10):1289–98. Available from: <https://doi.org/10.2337/diabetes.45.10.1289>
43. Davydov OS. The peripheral and central mechanisms of transition of acute to chronic pain and the possible role of cyclooxygenase-2 inhibition in the prevention of pain syndrome chronization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* [Internet]. IMA Press, LLC; 2016 Jan 1;8(2):10–6. Available from: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-2-10-16>
44. Jann MW, Slade JH. Antidepressant Agents for the Treatment of Chronic Pain and Depression. *Pharmacotherapy* [Internet]. Wiley; 2007 Nov;27(11):1571–87. Available from: <https://doi.org/10.1592/phco.27.11.1571>
45. Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, Sharma U, Emir B, Griesing T. Pregabalin in the Treatment of Refractory Neuropathic Pain: Results of a 15-Month Open-Label Trial. *Pain Medicine* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2008 Nov;9(8):1202–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00423.x>
46. Kempler P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. *Springer Scientific Journal*. 2002;10(8):142-9.
47. Tesfaye S, Selvarajah D, Gandhi R, Greig M, Shillo P, Fang F, et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests. *PAIN* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2016 Feb;157:S72–S80. Available from: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000465>
48. Sorensen L, Siddall PJ, Trenell MI, Yue DK. Differences in Metabolites in Pain-Processing Brain Regions in Patients With Diabetes and Painful Neuropathy. *Diabetes Care* [Internet]. American Diabetes Association; 2008 Feb 25;31(5):980–1. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc07-2088>
49. Thomas PK, Gries FA, Low PA, Ziegler D. Classification of the diabetic neuropathies. *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Stuttgart Thieme; 2003:175–7.
50. Backonja M. Anticonvulsants for the treatment of neuropathic pain syndromes. *Current Pain and Headache Reports* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2003 Feb;7(1):39–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11916-003-0008-2>
51. Naumenko WG. Pathogenetic therapy of diabetes complications. *International Endocrinological Journal*; 2006;1(3):55.

Нейропатическая боль: механизмы развития, принципы диагностики и лечения

Дмитриев Д. В.^{1,2}, Прудюс П. Г.², Залецкая Л. А.¹, Лысак Е. В.², Рудницкий Ю. В.², Коренчук Н. И.²

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

²Винницкий областной клинический высокоспециализированный эндокринологический центр

Резюме. Нейропатическая боль – это боль, вызванная заболеванием либо очаговым повреждением соматосенсорной нервной системы. Распространенность хронической боли с нейропатическими признаками в разных странах оценивается в пределах 7–10%. Повреждение нервной системы может происходить на уровне периферических нервов, сплетений и задних корешков (периферическая нейропатическая боль) либо спинного и головного мозга (центральная нейропатическая боль). В основе нейропатической боли лежит патологическая активация путей проведения боли. Нейропатическая боль возникает при диабетической полинейропатии чаще, чем при всех вместе взятых полинейропатиях иной этиологии. Гипергликемия является главной причиной возникновения и прогрессирования хронических осложнений сахарного диабета. Поскольку причину боли редко можно вылечить, лечение обычно симптоматическое. Нейропатическая боль, как правило, плохо контролируется применением анальгетиков. Менеджмент НБ начинают с консервативной фармакотерапии, прежде чем применить методы инвазивного обезболивания. Хотя препаратов, которые могут использоваться у пациентов с ДПН, достаточно много, купировать болевой синдром с помощью монотерапии удается далеко не у всех. Кроме того, больной может не переносить полную терапевтическую дозу препарата. Все это диктует необходимость использования комбинированной терапии.

Ключевые слова: боль, невропатическая боль, сенситизация, диабетическая периферическая нейропатия, анальгезия.

Neuropathic pain: mechanisms of development, principles of diagnostics and treatment

Dmitriev DV^{1,2}, Prudius PG², Zaletskaya LA¹, Lisak EV^{1,2}, Rudnitsky YuV², Korenchuk NI².

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

²Vinnytsia Regional Clinical Highly Specialized Endocrinological Center

Abstract: Neuropathic pain is a pain caused by a disease or focal damage to the somatosensory nervous system. The prevalence of chronic pain with neuropathic features in different countries is estimated at 7–10%. Damages to the nervous system can occur at the level of peripheral nerves, plexus and dorsal roots (peripheral neuropathic pain) or spinal cord and brain (central neuropathic pain). Neuropathic pain is based on pathological activation of pain pathways. Neuropathic pain occurs with diabetic polyneuropathy more often than with all polyneuropathies of another etiology. Hyperglycemia is the major cause of chronic diabetes mellitus and its progression. Since the cause of pain can rarely be cured, treatment is usually symptomatic. Neuropathic pain is generally poorly controlled by analgesics. NB management is started with conservative pharmacotherapy before applying invasive analgesia. Although there are many drugs that can be used in patients with DPN, monotherapy can not always stop pain syndrome. In addition, the patient may not tolerate the full therapeutic dose of the drug. All this dictates the need for combination therapy.

Key words: pain, neuropathic pain, sensitization, diabetic peripheral neuropathy, analgesia.