Боль в спине. Концепция назначения антихолинэстеразных препаратов

По материалам Симпозиума «Менеджмент боли в нижней части спины» в рамках XIII Междисциплинарного международного конгресса «Manage Pain» (Управляй болью!) (4–6 ноября 2022 г., Москва)

«Искусство управлять болью — убрать лишнее и оставить то, что нужно»

Данилов Андрей Борисович

Спикеры:

Супонева Наталья Александровна — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. отделением Института нейрореабилитации и восстановительных технологий ФГБНУ «Научный Центр Неврологии», г. Москва
«Боль в спине: что мы имеем и куда идем»

Данилов Андрей Борисович — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, председатель совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины, г. Москва
«Модуляция боли: State of the Art»

Живолупов Сергей Анатольевич — д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербург
«Менеджмент боли в нижней части спины — новые стратегии»

Хроническая боль была, есть и будет глобальной проблемой нашего времени. Этот неутешительный вывод подтверждается сухими цифрами неумолимой статистики, которая свидетельствует о том, что 40 % всего населения Земли живут с хронической болью, 50 % из них недовольны лечением, а 17 % так измучены некупируемым болевым синдромом, что готовы уйти из жизни. И только 35 % врачей имеют приблизительное представление о том, как лечить эту сложную категорию пациентов.

В МКБ-11 (это одиннадцатый пересмотр Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, разработанный ВОЗ) хроническая боль будет определяться как отдельный диагноз под кодом MG30. Новый классификатор начал действовать с 1 января 2022 г., а полное внедрение запланировано на период до 2027 г. Согласно новой концепции, хроническая боль — это настоящая болезнь, связанная с множественными изменениями нервной, эндокринной и иммунной систем. В отличие от острой боли, которая является симптомом, развивающимся в ответ на один повреждающий фактор, хроническая боль определяется как результат взаимодействия многочисленных фак-

торов («драйверов боли»). Это недостаточная физическая активность, тревога, депрессия, катастрофизация, когнитивные нарушения, нарушения сна и биомеханики, коморбидность, и, конечно, локальные процессы в тканях позвоночника. И эта «новая», с точки зрения МКБ-11, болезнь требует разработки мультимодального плана лечения с использованием принципиально новой стратегии и тактики фармакотерапевтических и немедикаментозных подходов.

NO BRAIN — NO PAIN

Восприятие боли в значительной степени зависит от работы церебральных систем, модулирующих процессы ноцицепции и антиноцицепции (рис. 1) [1].

В обзоре Hideaki Obata, опубликованном в 2017 г. [2], был проанализирован механизм нисходящей модуляции на примере ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, которые применяются при хронической нейропатической боли. Недавние исследования нейропатической боли на животных моделях показали, что норадреналин важен для обезболивания. Во-первых, увеличение концентрации норадреналина в спинном мозге вследствие ингибирования обратного захвата непосредственно гасит боль с участием α2-адренергических рецепторов. Во-вторых, норадреналин действует на locus coeruleus (голубое пятно — ядро, расположенное в стволе мозга на уровне моста) и улучшает функцию нарушенной нисходящей норадренергической ингибирующей системы. Серотонин и дофамин усиливают норадренергические эффекты и, как следствие, выраженность обезболивания (рис. 2) [2].

Холинергическая нисходящая система модуляции боли — доказательства правомерности обезболивающей эффективности антихолинэстеразных препаратов

В 2018 г. В журнале Neuroscience был опубликован обзор Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain [3]. Авторы обзора, Naser P.V. и Kuner R. привели достоверные доказательства того, что ацетилхолин (АХ) является не только ключевым компонентом вегетативной нервной системы и центральной нервной системы, но и действует как важный нейромодулятор в контроле боли на разных уровнях нервной системы и существенно влияет на восприятие боли.

За последние годы наметился значительный прогресс в понимании того, как происходит холинергическая модуляция боли. Прямая активация холинергических рецепторов или расширение действия эндогенного АХ посредством фармакологической блокады ацетилхолинэстеразы снижает боль как у грызунов, так и у людей. И наоборот — ингибирование мускариновых холинергических рецепторов вызывает ноцицептивную гиперчувствительность. Рецепторы АХ глубоко регулируют ноцицептивную передачу на уровне спинного мозга посредством

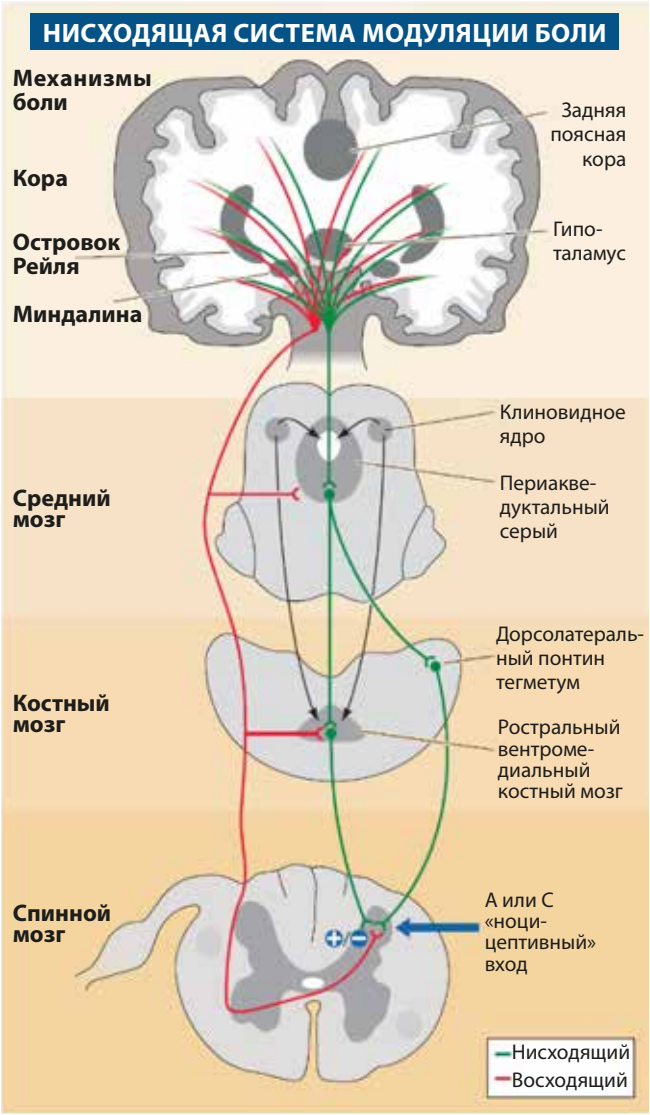

Рис. 1. Нисходящая система модуляции боли (descending pain modulation system)* [1].

* Как только болевой сигнал от восходящего пути достигает соматосенсорной коры, он запускает нисходящую систему модуляции боли. Цель этого пути состоит в том, чтобы позволить организму функционировать таким образом, чтобы реагировать на источник боли, уменьшая болевой сигнал посредством ингибирования нейронов, т. е. модуляции боли *«сверху вниз»*. Он начинается в периакведуктальном сером, области серого вещества в среднем мозге, которая участвует в нисходящем пути контроля боли. Периакведуктальный серый получает информацию о боли, обрабатывает ноцицептивную информацию и передает ее в ростральный вентральный продолговатый мозг, нейроны которого посылают сигнал вниз по спинному мозгу и активируют эндогенную опиоидную систему для подавления боли.

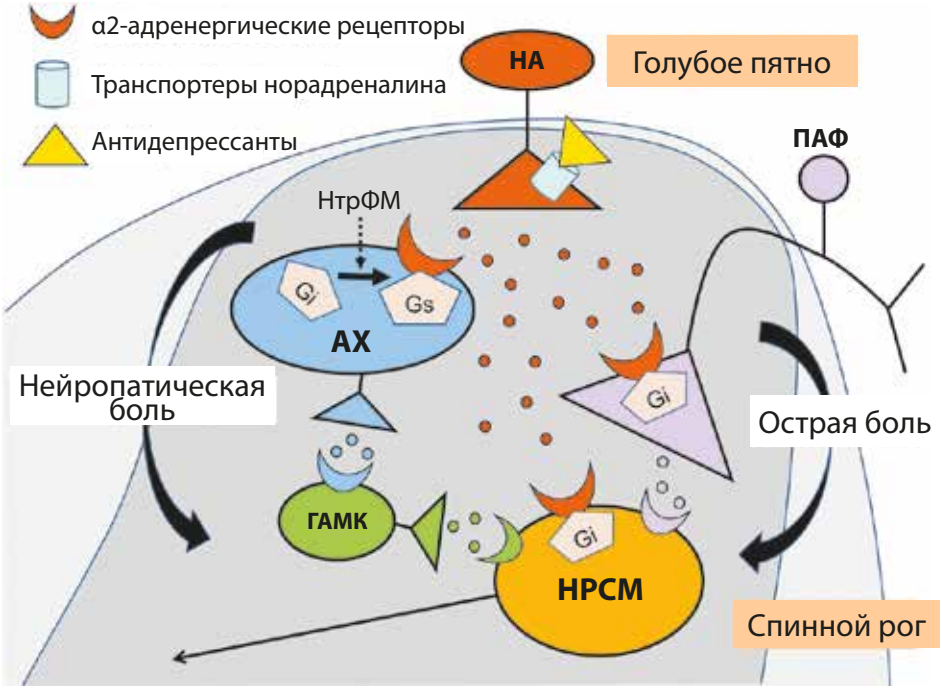

Рис. 2. Схематическая иллюстрация анальгетических эффектов ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина в заднем роге спинного мозга* [2].

* Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина увеличивают концентрацию норадреналина путем блокирования норадреналиновых транспортеров на конце нисходящего норадренергического волокна из locus coeruleus (голубое пятно). Норадреналин снимает острую боль, действуя через α2-адренергические рецепторы с помощью пресинаптических (ингибирование высвобождения нейромедиаторов) и постсинаптических (гиперполяризация клеточных мембран) механизмов. Однако при хронической боли α2-адренергические рецепторы в холинергических интернейронах меняют свое действие от ингибирующего к возбуждающему через переключение G-белка (от Gi к Gs) под действием нейротрофического фактора мозга (НтрФМ), выделение которого усиливается на фоне повреждения нерва. Высвобожденный ацетилхолин (АХ) связывается с мускариновыми рецепторами, которые обеспечивают обезболивание с полным высвобождением ГАМК. ПАФ — первичные афферентные волокна, НА — норадреналин, НРСМ — нейроны рогов спинного мозга, АХ — ацетилхолин, красный цвет; норадреналин, синий цвет; ГАМК — зеленый цвет; возбуждающие нейромедиаторы — розовый цвет.

пре-, а также постсинаптических механизмов. Более того, важнейшие зоны мозга, вовлеченные в процесс модуляции боли, такие как первичная соматосенсорная кора, островная кора, передняя поясная кора, медиальная префронтальная кора и нисходящие модуляторные системы, подвержены влиянию холинергической модуляции. На основании приведенных фактов сегодня с уверенностью можно говорить о том, что обнаружены прямые проекции холинергической системы от супраспинальных структур в область задних рогов спинного мозга, что предполагает нисходящий контроль боли, который давно выявлен в отношении норадренергической, серотониненергической, дофаминергической систем. И это доказывает правомерность применения антихолинэстеразных препаратов в терапии боли [3].

На уровне мозга холинергическая система играет основную роль в функциональных аспектах и структурных изменениях *первичной сенсорной коры* — холинергическая афферентация реализует эффект «сенсорного конфликта». В основе дезактивации *моторной префронтальной коры* на фоне хронической боли задействованы холинергические механизмы, а в *островковой коре* активируется экспрессия тормозных мРАХ типа М2 (локальная активация мускариновых рецепторов системным ингибитором антихолинэстеразы (иАХЭ) донепезилом индуцирует выраженную анальгезию на поздней стадии нейропатической боли). *Передняя поясная кора* — одна из областей мозга с наиболее постоянной и сильной активацией при боли, которая обладает значительной пластичностью у пациентов, страдающих хронической болью (в экспериментах на крысах фармакологическая стимуляция М1-мРАХ в этой зоне оказывала обезболивающее действие). А за счет взаимозависимых связей холинергических нейронов и нисходящей ГАМК-модулирующей системы, *миндалевидное тело* может дополнительно индуцировать резкую анальгезию в зависимости от ситуации, в состояниях страха или стресса [3].

Холинергическая модуляция боли на сегментарном уровне происходит в локусе встречи периферического нейрона со спинномозговым в задних рогах спинного мозга [4]. Это, так называемая, традиционная релейная станция с огромным количеством участников процесса — вся нисходящая модуляция реализуется на многочисленных рецепторах в этой зоне. Нисходящий холинергический нейрон контактирует с холинергическмими рецепторами на пре- и постсинаптической мембранах и это взаимодействие приводит к тому, что увеличение концентрации АХ мощнее реализует блок ноцицептивной передачи. И справедлива обратная ситуация — чем ниже уровень АХ, чем хуже работает нисходящая холинергическая модуляция, тем более выражено восприятие боли, значительно снижается болевой порог и усиливается боль [4].

Холинергическая система и регуляция воспаления. Роль макрофагов как периферических регуляторов ноцицепции

Недавно опубликованные данные расширяют наше представление о функциях вагуса, имеющего непосредственное отношение к контролю воспаления через влияние на макрофаги, на которых локализованы холинергические рецепторы. Вагус (система блуждающего нерва — важнейший элемент парасимпатической системы) является самым длинным нервом в организме человека и оказывает регулирующее действие на моторику и метаболические процессы в жизненно важных органах.

АХ высвобождается из парасимпатических нейронов и взаимодействует с мускариновыми рецепторами АХ (мРАХ) не только в органах, но и в макрофагах. АХ ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов и воспаление, действуя на ацетилхолиновые рецепторы (a7nAChR) в макрофагах [5]. АХ посредством активации холинергических рецепторов (7nAChR) в макрофагах ингибирует фактор некроза опухоли (NF-kB) и каскадный сигналинг, ведущий к синтезу провоспалительных цитокинов [6].

Описывая холинергический воспалительный ответ, необходимо отметить, что блуждающий нерв — основной проводник для связи между головным мозгом и периферией. Афферентные нейроны вагуса, находящиеся в узловых ганглиях и оканчивающиеся в ядре одиночного пути, воспринимают изменения периферических воспалительных и метаболических молекул и передают эту информацию мозгу. Модуляция посредством эфферентных холинергических волокон, берущих начало в дорсальном двигательном ядре, играет важную роль в контроле воспаления и метаболических нарушений (рис. 3) [7].

Делая акцент на роль макрофагов в периферической регуляции ноцицепции, можно привести опубликованные в 2021 г. данные Domoto R. и соавт., которые свидетельствуют о том, что макрофаги взаимодействуют с первичными сенсорными нейронами в периферических тканях и в спинномозговом ганглии и регулируют не только воспалительные ответы, но и болевые сигналы [8]. В более ранней публикации Kiguchi N. и соавт. показали, что макрофаги модулируют периферическую и центральную сенситизацию, а агонисты ацетилхолиновых рецепторов (иАХЭ) снижают активность М1 макрофагов, и, как следствие, уменьшают периферическую, центральную сенситизацию, что ведет к облегчению нейропатической боли [9].

Приведенные данные позволяют обсуждать терапевтический потенциал иАХЭ в терапии провоспалительных локальных и системных процессов, сопровождающих болевые, метаболические и нейродегенеративные заболевания.

КОМОРБИДНОСТЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Дисфункция эндогенных систем модуляции боли является общим патофизиологическим звеном коморбидных расстройств, таких как хроническая боль, депрессия, тревога, инсомния и когнитивные нарушения. Поэтому так важно в терапии хронической боли учитывать фактор коморбидности, который практически всегда наблюдается у пациентов пожилого возраста

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Классические ингибиторы холинэстеразы, такие как неостигмин и ривастигмин, работают не только в отношении когнитивной функции, параллельно они действуют и в отношении модуляции боли. Eldufani J. и G. Blaise [10] в своем исследовании подтвердили роль иАХЭ не только с точки зрения коррекции когнитивных функций, но и в терапии боли. А в клинической практике — это реальная возможность помочь пациенту, страдающему когнитивным снижением и хронической болью, назначив ему всего лишь один препарат — иАХЭ. Это позволит избежать назначения сильнодействующих средств, которые особенно небезопасны у пожилых пациентов, у которых чаще всего встречается эта сочетанная патология.

Назначение иАХЭ как средств для лечения боли еще не вошло в рутинную практику, но научные данные об их обезболивающей эффективности открывают стратегические перспективы в этом направлении. Здесь необходимо обратить внимание на важность правильного выбора иАХЭ — предпочтительны

в этой ситуации неселективные иАХЭ, осуществляющие свое действие и в центральной и в периферической нервной системе.

А учитывая многоплановый механизм действия АХ, можно с уверенностью рекомендовать иАХЭ в терапии болевых синдромов, нейропатий различного генеза и системного воспаления, которое сопровождает многие хронические заболевания.

НЕЙРОМИДИН — МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Ингибитор ацетихолинэстеразы — ипидакрин в течение многих лет успешно применяется в российской клинической практике. В настоящее время ипидакрин выпускается латвийской компанией Олайнфарм под торговым наименованием Нейромидин® в лекарственных формах таблетки 20 мг и раствор для внутримышечных инъекций 5/15 мг/мл.

Основные механизмы действия ипидакрина — блокада ацетихолинэстеразы в нервно-мышечных синапсах и головном мозге, избирательная блокада калиевых каналов мембран (ключевой механизм действия) и связанные с этим увеличение скорости вхождения ионов кальция в окончания аксонов и удлинение периода возбуждения в пресинаптическом волокне во время прохождения нервного импульса (обеспечение выхода большого количества АХ в синаптическую щель). Антихолинэстеразный эффект ипидакрина отличается кратковременностью (20–30 мин) и обратимостью, в то время как блокада

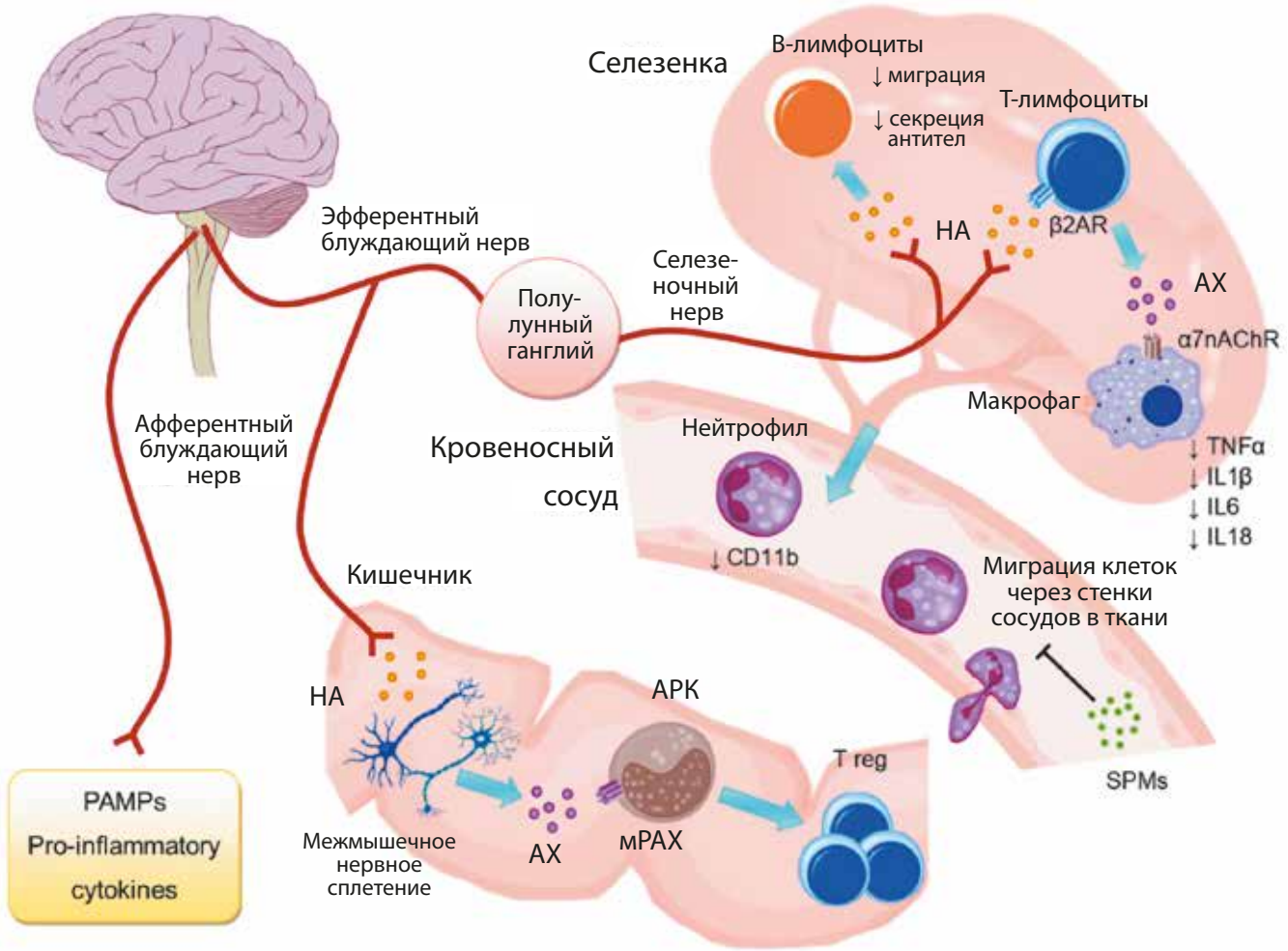

Рис. 3. Холинергический воспалительный рефлекс* [7].

* При противовоспалительном рефлексе афферентный блуждающий нерв реагирует на медиаторы воспаления и посылает сигналы в ствол мозга, который передается по эфферентному блуждающему нерву к селезеночному нерву. Это вызывает высвобождение норадреналина (НА) в селезенке. CD4+ Т-лимфоциты, экспрессирующие рецептор бета-2 адреналина (β2AR), поглощают НА и выделяют ацетилхолин (АХ). АХ ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов в макрофагах, экспрессирующих рецептор α7nAChR (α7 никотиновые ацетилхолиновые рецепторы). Кроме того, противовоспалительный рефлекс снижает экспрессию CD11b на нейтрофилах, стимулирует высвобождение медиаторов SPNs, снижает секрецию антител и миграцию В-лимфоцитов. В кишечнике АХ стимулирует антигенпрезентующие клетки (АРК) через мускариновые рецепторы (мРАХ).

*Нейромидин®. Схемы терапии**

Моно- и полинейропатия, полирадикулопатия различной этиологии

Острые — 1–2 мл 0,5 % или 1 мл 1,5 % раствора в сутки в течение 10–15 дней с дальнейшим переходом на таблетированную форму по 20 мг 3–4 раза в сутки курсом от 2 мес.

Хронические — таблетки по 20 мг 1–3 раза в сутки в течение 1–2 мес, при необходимости курс лечения повторяют несколько раз с перерывом между курсами 1–2 мес. Во время обострения или при выраженных двигательных дефектах терапию начинают с инъекций 1,5 % раствора 2 мл в сутки в 1–2 введения длительностью 10 дней.

Миастения и миастенические синдромы (поддерживающая терапия) — 1–2 мл 1,5 % раствора 1–3 раза в сутки или таблетки в дозе 20–40 мг 3–4 раза в сутки (при необходимости доза может быть повышена до 200 мг). Лечение курсовое, с перерывом в 1–2 мес, чередуя с классическими антихолинэстеразными препаратами (возможно совместное применение).

Постгерпетическая невралгия — в/м (раствор) или внутрь (таблетки) 1–2 раза в сутки (утром и днем). Начальная доза препарата составляет от 5 мг (раствор) до 20 мг (таблетки) в сутки, затем ее постепенно повышают с учетом переносимости (до 15–30 мг внутримышечно в течение 14 дней, затем 20–80 мг внутрь) и продолжают лечение в этой дозе в течение 30–60 дней. Повторный курс лечения проводится через 3 мес после первого, если остаются проявления нейропатии, а первый курс был эффективным.

* (*определяются индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания*)

калиевой проницаемости мембраны сохраняется в течение 2 ч после введения. Менее выражена блокада активности натриевых каналов и связанный с этим седативный эффект практически не проявляется.

Ипидакрин является частичным агонистом М2-холинергических рецепторов, с этим ассоциированы механизмы нейропластичности [11]. Нейропластичность — фундаментальный механизм аллостатической адаптации структур нервной системы к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды, реализуемый за счет преобразований центральных моторных и сенсорных проекционных зон в коре головного мозга, синаптической модуляции клеточных и молекулярных перестроек.

Особая роль в процессе нейропластичности отводится модуляции активности нейротрансмиттеров — АХ, серотонина, норадреналина, дофамина, адреналина и ряда других. Важной особенностью является способность нейротрансмиттерных систем модулировать взаимную активность как на уровне центральной, так и периферической нервной системы. Выявлена тесная связь между пластическими изменениями головного мозга, связанными с метаболизмом моноаминов, и тревожно-депрессивными расстройствами. Важным является тот факт, что наличие тревожных расстройств достоверно увеличивает сроки лечения и восстановления утраченных функций [12].

Ипидакрин занимает особое место среди препаратов, используемых для стимуляции регенерации периферических нервов при их повреждении. Ингибируя ацетилхолинэстеразу и блокируя калиевые и натриевые каналы мембраны клетки, ипидакрин усиливает действие не только АХ на гладкие мышцы, но и адреналина, серотонина, гистамина и окситоцина. На основании результатов ряда исследований обсуждается влияние ипидакрина на стимуляцию процесса нейропластичности на периферическом и центральном уровне при различных заболеваниях и травмах нервной системы [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные фундаментальных исследований о механизмах обезболивающей эффективности антихолинэстеразных препаратов открывают стратегическую перспективу для помощи пациентам с резистентной, трудно курабельной болью в спине. В настоящее время очевидна необходимость разработки обновленных стратегий лечения хронической боли в спине, одной из которых является концепция адъювантных анальгетиков, что позволит повысить безопасность терапии и уменьшить количество ятрогений. Выделение концепции адъювантных анальгетиков в отдельный раздел терапии болевых синдромов позволит интенсифицировать научные исследования в этом направлении и преодолеть стереотипные представления о «всемогуществе» нестероидных противовоспалительных препаратов применительно к лечению боли в спине. Препарат Нейромидин®, неселективный иАХЭ, может быть рекомендован для клинического применения в составе комплексной терапии различных болевых синдромов, а также у коморбидных пациентов с когнитивным снижением в сочетании с хроническим болевым синдромом, обеспечивая высокий комплаенс и благоприятный профиль безопасности терапии.

Литература

1. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 2483
2. https://www.physio-pedia.com/Pain_Descending_Pathways
3. Naser P.V., Kuner R. Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain / Neuroscience 387 (2018) 135–148.
4. Casey E. Natural History of Radiculopathy // Physical Medicine and Rehabilitation Clinics – 2011;22(1):1-5.
5. PavlovV.A., Tracey K.J. Neural circuitry and immunity.Immunologic Research 2015, 63(1-3).
6. Chang E.H., Chavan S.S. and Pavlov V.A. (2019) Cholinergic Control of Inflammation, Metabolic Dysfunction, and Cognitive Impairment in Obesity-Associated Disorders: Mechanisms and Novel Therapeutic Opportunities. Front. Neurosci.2019, 13:263.
7. Ivan Emmanuel Ramos-Martínez et al Role of the Cholinergic Anti-Inflammatory Reflex in Central Nervous System Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 13427
8. Domoto, R. et al. Macrophage as a Peripheral Pain Regulator. Cells 2021, 10, 1881.
9. Kiguchi N. et al. Pharmacological Regulation of Neuropathic Pain Driven by Inflammatory Macrophages.Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 2296.
10. Eldufani J., G. Blaise. The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: A review of recent clinical applications. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 5 (2019) 175-183
11. Живолупов С.А. и соавт. Центральные механизмы терапевтической эффективности нейромидина в лечении травматических поражений периферических нервов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010, №3, с. 25-30.
12. Одинак М.М., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н. Особенности развития денервационно-реиннервационного процесса при травматических невропатиях и плексопатиях. Вестн Рос воен-мед акад 2007; 4: 20: 130—141.
13. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность — патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009; 109: 4: 78-84.
14. Одинак М.М., Живолупов С.А., Рашидов Н.А., Самарцев И.Н. Особенности развития денервационно-реиннервационного процесса при травматических невропатиях и плексопатиях. Вестн Рос воен-мед акад 2007; 4: 20: 130—141.