

# Современные представления о формировании механизмов болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом. Рациональная фармакотерапия

Иголкина Е.В.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия  
101000, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье изложены современные представления о механизмах развития боли при остеоартрозе (ОА). Проблема анальгезии при ОА остается нерешенной, что дает основание для более пристального изучения механизмов развития боли при ОА. Имеется ли повреждение периферических соматосенсорных нервов при ОА, — этот вопрос является предметом пристального изучения и дискуссий. Приведены результаты исследований, посвященных изучению неврогенного компонента боли у пациентов с ОА. Получено достаточно доказательств наличия сенсорных аномалий, сопровождающих боль при ОА. В клинической практике для идентификации центральной сенситизации у пациентов с ОА может оказаться полезным использование опросников для выявления невропатической боли. Представлена характеристика препаратов для симптоматической терапии боли.

**Ключевые слова:** боль, остеоартроз; ноцицепция; невропатическая боль; лечение боли.

**Контакты:** Елена Валентиновна Иголкина; [mmirevmdok@yandex.ru](mailto:mmirevmdok@yandex.ru)

**Для ссылки:** Иголкина Е.В. Современные представления о формировании механизмов болевого синдрома у пациентов с остеоартрозом. Рациональная фармакотерапия. Современная ревматология. 2014;(3):66–72.

## *Current views of the development of pain syndrome mechanisms in patients with osteoarthritis. Rational pharmacotherapy* Igolkina E.V.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia  
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 101000

The paper outlines the current views on mechanisms for pain development in osteoarthritis (OA). The problem of analgesia in OA remains to be solved, which gives rise to a more careful study of the mechanisms in OA. Whether peripheral somatosensory nerve damage occurs in OA is the subject of careful investigation and dispute. The paper gives the results of studies of the neurogenic component of pain in OA patients. There is sufficient evidence for the presence of sensory anomalies accompanying pain in OA. The clinical use of questionnaires to detect neuropathic pain may assist in identifying central sensitization in patients with OA. Medicaments for the symptomatic therapy of pain are characterized.

**Key words:** pain; osteoarthritis; nociception; neuropathic pain; pain treatment.

**Contact:** Elena Valentinovna Igolkina; [mmirevmdok@yandex.ru](mailto:mmirevmdok@yandex.ru)

**For reference:** Igolkina E.V. Current views of the development of pain syndrome mechanisms in patients with osteoarthritis. Rational pharmacotherapy. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):66–72.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-66-72>

Остеоартроз (ОА) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава. При ОА происходит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, что приводит к потере хряща, ремоделированию субхондральной кости, внутрисуставных связок, суставной капсулы, околосуставных мышц. ОА является одной из основных причин временной и стойкой нетрудоспособности. Так, гонартроз занимает 4-е место среди основных причин потери трудоспособности у женщин и 8-е место у мужчин

Среди клинических проявлений ОА — боль, ограничение функции суставов, небольшая утренняя скованность, развитие подвывихов, формирование узелков в области суставов кистей [1, 2].

Нередко больной не может определить давность заболевания. Это связано с тем, что суставной хрящ является нева-

скуляризованной тканью и не имеет нервных окончаний, клинические симптомы ОА проявляются лишь при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что во многом затрудняет раннюю его диагностику.

Так как патологический процесс при ОА затрагивает все структуры сустава, механизмы развития боли могут различаться. Боль при ОА может быть связана с поражением субхондральной кости с развитием внутрикостной гипертензии, микропереломов, венозной гиперемии и стаза. Часто причиной боли являются спазм близлежащих мышц, поражение сухожильно-связочного аппарата. [3]. Прогрессирующий фиброз капсулы сустава ведет к сдавлению нервных окончаний. При сформировавшихся остеофитах возможна травматизация чувствительных нервов. Однако основная роль в формировании болевого синдрома принадлежит хроническому воспалению в структурах сустава с развитием синовита, энтезита, остита, хондрита [4].

Лечение ОА должно быть комплексным и дифференцированным, при этом необходимо учитывать выраженность клинических проявлений, рентгенологическую стадию, функциональную активность болезни, сопутствующую патологию. Терапия ОА направлена на уменьшение болевого синдрома, улучшение функции суставов и качества жизни больных. Симптоматическая терапия боли при ОА включает прежде всего анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Однако не всегда рекомендуемые препараты эффективны. Кроме того, терапия НПВП может быть сопряжена с развитием побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, гепатобилиарной системы. Длительный прием некоторых НПВП может ухудшать течение заболевания в связи с их негативным влиянием на хрящевую ткань [5, 6]. Необходимо учитывать пожилую возраст больных ОА и, следовательно, большую частоту коморбидных заболеваний, что создает дополнительные трудности при ведении таких пациентов. Простые анальгетики эффективны преимущественно при слабой или умеренной боли, а увеличение их дозы значительно повышает риск развития нежелательных реакций [7].

Таким образом, проблема анальгезии при ОА остается нерешенной, что дает основание для более пристального изучения механизмов развития боли при ОА. Гетерогенность механизмов развития боли может объяснять различия ответа на лечение.

В зависимости от ведущего механизма формирования боли различают следующие болевые синдромы: ноцицептивные, связанные с активацией ноцицепторов при травме, воспалении, ишемии; невропатические, обусловленные повреждением структур периферической нервной системы или ЦНС, участвующей в проведении ноцицептивных сигналов; психогенные, развивающиеся независимо от соматической, висцеральной или нейрональной патологии и определяемые социальными и психологическими факторами, а также смешанные [8].

Сустав иннервируется множеством нервных волокон, около 80% из которых немиелинизированные. Чувствительные толстые миелинизированные Аβ-волокна с окончаниями типа Руффини, Гольджи, Паччини располагаются в сухожилиях, фиброзной капсуле, менисках и прилежащем периосте, но не в синовиальной ткани и хряще, и, как предполагают, реагируют на давление и движение. Сенсорные Аβ- и С-волокна имеют свободные нервные окончания в фиброзной капсуле, жировой ткани, сухожилиях, менисках и прилежащем периосте. Большинство сенсорных Аβ- и С-волокон действуют как ноцицепторы. В дополнение к сенсорным афферентным волокнам суставные нервы содержат многочисленные симпатические постганглионарные нервные волокна [9].

Восприятие повреждающих раздражений осуществляется ноцицепторами — неинкапсулированными нервными окончаниями Аβ- и С-афферентов. В основе сенситизации ноцицепторов лежит действие аллогенов, выделяющихся из поврежденных клеток, поступающих из плазмы крови (брадикинин, калидин), секретируемых из периферических окончаний С-афферентов (нейрокин 1, субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид). К тканевым аллогенам относятся простагландин, оксид азота, лейкотриены, фактор некроза опухоли, интерлейкин 1, серотонин, гистамин. В результате повышается чувствительность периферических

окончаний Аβ- и С-афферентов к действию повреждающих стимулов и усилению афферентного потока. Снижается порог активации ноцицепторов, увеличиваются частота и длительность разрядов, т. е. развивается первичная гипералгезия с характерным снижением болевого порога и болевой толерантности к повреждающим механическим и термическим стимулам. Возрастает чувствительность «молчащих» ноцицепторов к механическим раздражителям [8].

Сенситизация ноцицептивных нейронов дорсальных рогов спинного мозга сопровождается повышением их возбудимости, увеличением спонтанной активности и увеличением чувствительности нейронов к механическим стимулам. Сенситизированные нейроны генерируют разряды с увеличенной частотой и сохраняют повышенную активность более продолжительное время. В основе сенситизации ноцицептивных нейронов лежит феномен взвинчивания, или прогрессивное увеличение частоты потенциалов действия, генерируемых ноцицептивными нейронами в ответ на повторную стимуляцию С-афферентов. Клинически это может проявляться появлением зон вторичной гипералгезии вокруг повреждения или на удалении от места повреждения.

Повреждение тканей вызывает повышение возбудимости вышележащих центров, включая ядра таламуса, соматосенсорную кору больших полушарий.

Ослабление нисходящей ингибиции боли снижает порог возбудимости нейронов спинного мозга к суставным ноцицептивным импульсам, расширяет рецептивные поля нейронов и увеличивает текущие постоянные разряды. У пациентов с хронической скелетно-мышечной болью, в частности ОА, поражением темпоромандибулярного сустава, фибромиалгией, наблюдается нарушение диффузного ингибиторного контроля повреждения (DNIC), что может способствовать усилению болевого ответа и распространению боли на большие участки тела [10]. Таким образом, в хронизации болевого синдрома участвуют как ноцицептивные, так и нейрогенные механизмы. Происходит перекрывание двух типов боли [11].

Психологические и когнитивные факторы, например депрессия или катастрофизация боли, которые, как известно, усугубляют переживание боли при ОА, могут также поддерживать ее хронизацию [12].

По классификации Международной ассоциации по изучению боли (IASP), боль, вызванная поражением или дисфункцией нервной системы, является невропатической [13]. Выделяют невропатическую боль, связанную с повреждением периферических нервов, и центральную боль, обусловленную повреждением структур ЦНС.

Для верификации невропатического характера боли необходимо наличие нескольких признаков (критериев):

- 1) локализация боли в нейроанатомической области;
- 2) наличие в анамнезе поражения или заболевания периферической нервной системы или соматосенсорной ЦНС. (Наличие этих двух признаков позволяет считать диагноз невропатической боли возможным.);
- 3) выявление позитивной (механическая или термальная аллодиния\*, гипералгезия\*\*, гиперпатия, дизестезия, пароксизмальная боль) или негативной (онемение, гипестезия, потеря вибрационной чувствительности или чувствительности к уколу) сенсорной симптоматики и вегетативно-трофических расстройств в зоне боли;

\* Аллодиния — возникновение боли на обычные (неболевыe) стимулы.

\*\* Гипералгезия — снижение болевого порога.

4) объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы.

Диагноз подтверждается нейрофизиологическими (электромиография, количественное сенсорное тестирование — QST, соматосенсорные лазерные и/или контактные температурные вызванные потенциалы, количественное вегетативное тестирование, тепловое исследование функции потовых желез), морфологическими (биопсия нерва, кожи, интраоперационные изменения периферических нервов и спинного мозга) или нейровизуализационными исследованиями.

Диагноз невропатической боли достоверен при наличии всех четырех критериев, вероятен при наличии первых двух критериев + один из критериев 3 или 4. Наличие первых двух критериев позволяет считать диагноз невропатической боли возможным [14]. Таким образом, диагноз невропатической боли является клиническим, основанным на анамнезе, физикальном обследовании и вспомогательных тестах [15].

В клинических исследованиях невропатической боли для оценки природы и степени потери или повышения сенсорной функции может использоваться ряд тестов QST. В настоящее время эти тесты начинают применяться и у больных ОА. О невропатической составляющей боли при ОА свидетельствуют результаты исследований, в которых оценивали ответы на индуцированную боль с помощью QST. Тем не менее QST трудно выполнить в рутинной практике.

Для скрининга невропатической боли используют валидизированные для пациентов с хроническим болевым синдромом клинические опросники Pain Detect, модифицированный Pain Detect и DN4 (Douleur Neurophatique in 4 questions) [16]. Дескрипторы характеризуют боль как механическое или термическое воздействие: жжение, удар током, стреляющая, пощипывающая, ползание мурашек, жар, онемение, чувствительность к легкому прикосновению, чувствительность к давлению, чувствительность к теплу или холоду [17]. Оценка  $\geq 19$  баллов по опроснику Pain Detect указывает на высоко вероятную невропатическую боль,  $\geq 12 < 19$  баллов — на смешанную невропатическую/ноцицептивную боль,  $< 12$  баллов — скорее на отсутствие невропатической боли. При оценке баллов  $\geq 4$  по опроснику DN4 можно думать о наличии невропатического болевого синдрома.

Клинические проявления невропатических болевых синдромов могут включать локальные вегетативные нарушения, мышечную слабость, изменение дермографизма, цвета и температуры кожи.

Боль классифицируют как невропатическую, когда она ассоциируется с повреждением или заболеванием соматосенсорной системы. Имеется ли повреждение периферических соматосенсорных нервов при ОА, — этот вопрос остается предметом пристального изучения и дискуссий. В настоящее время существует достаточно исследований, в которых описываются сенсорные аномалии, сопровождающие боль при ОА [17].

Возможное наличие невропатической составляющей боли при ОА демонстрируют исследования на животных моделях ОА, индуцированного мононатриевым йодоацетатом. Получены данные о выявлении экспрессии «маркера нейронального повреждения» (фактора активации транскрипции 3, ATF 3) в ганглиях задних корешков, в периферических нервах, иннервирующих интраартикулярные структуры, а также о морфологических пролиферативных изменениях нейромимунных клеток в спинном мозге [18–20].

Сообщается об увеличении скорости проведения импульсов ( $>0,02$  в секунду), повышении спонтанной активности в 50% С-механосенситивных волокон, снижении механических порогов и повышении скорости проведения импульсов в ответ на надпороговые механические стимулы в А-механосенситивных волокнах. Эти различные физиологические механизмы могут лежать в основе спонтанной боли при ОА (С-механосенситивные волокна) и боли, вызванной движениями (А-механосенситивные волокна). Спонтанная активность в С-волокнах может вызывать центральную сенситизацию и способствовать изменению ноцицепции. Снижение механического порога А-волокон является доказательством периферической основы механической гиперчувствительности при ОА [21].

Высказывается точка зрения, что подобные электрофизиологические особенности напоминают явления, наблюдаемые после индуцированной частичной травматизации нервов [22].

Предварительные данные подтверждают наличие соматосенсорных повреждений в суставах у человека. S. Sugi и соавт. [23] в образцах, полученных во время эндопротезирования коленных суставов у 40 пациентов с ОА, наблюдали инфильтрацию иммунными клетками, повышенный ангиогенез и увеличение экспрессии фактора роста нервов в области остеохондральных соединений. Вероятно, эти повреждения способствуют симпатической и сенсорной нейроваскулярной инфильтрации, хотя в норме суставной хрящ является не васкуляризованной и минимально иннервированной тканью. Так, симпатические и сенсорные нервы обнаружены внутри сосудистых каналов суставного хряща, периваскулярные и свободные нервные волокна — в области субхондральной кости и остеофитах.

В похожем исследовании образцы остеохондральных соединений, полученные при артропластике у 11 больных ОА коленных суставов, характеризовались выраженной васкуляризацией и экспрессией кальцитонин-ген-связанного пептида, фактора роста нервов по сравнению с нормой. Таким образом, структурные изменения (повышенная и аберрантная иннервация) и периферическая сенситизация (повышенная сенсорная активность нервов в субхондральной кости) способствуют хронизации болевого синдрома [24].

В норме синовия является одной из наиболее иннервированных интраартикулярных структур. Однако воспалительные изменения синовиальной оболочки при ОА ассоциируются с массивной деструкцией капиллярной и нейрональной сети. Потеря нервных терминалей оставляет большие области синовиальных сосудов аномально иннервированными, что негативно сказывается на функциональных свойствах синовиальной оболочки [25].

Предполагают, что невропатические механизмы боли при гонартрозе, обусловленные деафферентацией малых тонких миелинизированных или демиелинизированных волокон, вторичны по отношению к разрушению периферических ноцицепторов в пораженных тканях сустава. Подобная деафферентация может приводить к периферическим или центральным изменениям, трансформируя безвредный импульс от механорецепторов (Ab-фибрилл) в болевые ощущения. Этим может объясняться выраженная механическая гипералгезия (боль при ротации сустава), которая характерна для ОА [22].

Наиболее частой и значимой сенсорной чертой ОА является изменение болевого порога к давлению в области по-

раженного сустава. Масштабные исследования с использованием QST у пациентов с ОА показали выраженное снижение болевого порога к давлению в области коленного сустава у 34% респондентов [26].

Снижение болевого порога коррелировало с интенсивностью ежедневной боли и степенью функциональной дисфункции [27–28]. Боль, индуцированная давлением, может быть обусловлена сенситизацией ноцицепторов в области воспаления, однако некоторые наблюдения указывают на вовлеченность в этот процесс ЦНС.

Клинически центральная сенситизация (ЦС) может ассоциироваться с характеристиками невропатической боли, а также сенсорными нарушениями, которые могут быть выявлены с помощью QST. В частности ЦС манифестирует механической гипералгезией, увеличением временной суммации и аллодинией. Характеристики стимул-зависимых проявлений (чувствительность к легкому прикосновению и давлению) предполагают наличие у больных гипералгезии или аллодинии.

В исследовании L. Arendt-Nielsen и соавт. [27] приняли участие 48 пациентов с ОА коленных суставов по классификации Американской коллегии ревматологов. В зависимости от интенсивности болевого синдрома пациенты были разделены на две группы: с сильной ( $\geq 6$ ) и умеренной ( $< 6$ ) болью по визуальной аналоговой шкале, испытываемой за последние 24 ч. Группой контроля служили 24 сопоставимых по полу и возрасту здоровых добровольца. Пациенты с сильной болью обладали сниженным болевым порогом на давление в области сустава по сравнению с испытываемыми контрольной группы (локальная сенситизация). Степень локальной и распространенной сенситизации (оценка болевого порога в области руки и голени) коррелировала с уровнем клинической боли. На ЦС указывали также увеличение временной суммации боли и достоверное ослабление DNIC. Эти данные подтверждают, что периферическая сенситизация и ЦС являются потенциальным механизмом боли при ОА.

В клинической практике для идентификации ЦС у пациентов с ОА может помочь использование опросников для выявления невропатической боли. Так, J.R. Hochman и соавт. [29], показали, что у больных гонартрозом, сопровождавшимся болевым синдромом, имевших высокие показатели ( $\geq 12$  баллов) по модифицированной версии опросника Pain Detect, признаки ЦС отмечались в 6 раз чаще, чем у пациентов с низкими показателями.

S.E. Gwyllim и соавт. [30] у 20 пациентов с коксартрозом, ожидавших артропластику, изучили связь между значением Pain Detect и признаками ЦС, выявляемыми с помощью QST и функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Авторы продемонстрировали, что у участников с высокими показателями по опроснику Pain Detect чаще отмечались признаки ЦС: снижение болевого порога в зоне отраженной боли и повышение церебральной активности по данному функциональной МРТ во время механического точечного стимулирования. Наличие нарушений ЦНС у больных ОА с болевым синдромом подкреплено следующими данными: после тотального эндопротезирования коленного сустава 44% больных испытывали персистирующую боль и 13% пациентов – боль с признаками невропатии. Наличие ЦС ассоциировалось с плохим результатом лечения, даже если суставные нервные волокна, которые индуцируют сенситизацию, были устранены [31].

Наиболее важными факторами риска персистирования боли после эндопротезирования коленного сустава являлись наличие боли в других областях и коморбидная большая депрессия [31]. Эти данные подчеркивают биопсихосоциальные аспекты хронической боли при ОА. Снижение социальной или физической активности и изменения настроения могут быть факторами риска хронизации боли.

Распространенность невропатической боли у больных ОА варьирует в широких пределах. Так, в исследованиях, в которых использовали опросник Pain Detect, невропатическая боль выявлена у 5–50% больных ОА [29, 32–34].

В когортном исследовании с использованием модифицированного опросника для выявления невропатической боли mPD-Q (modified Pain Detect Questionnaire) симптомы невропатии (счет  $\geq 19$ ) имелись у 28% из 171 пациента с ОА. При исключении из анализа больных с сопутствующей неврологической патологией (кроме инсульта) характерная симптоматика наблюдалась в 19% случаев (счет  $\geq 19$ ). «Невропатический» счет ассоциировался с тяжестью ОА по шкалам WOMAC, большим количеством болезненных суставов, симптомами депрессии, оцениваемой по CES-Depression шкале (Centre for Epidemiological Studies Depression Scale), катастрофизацией боли (Pain Catastrophizing Scale), болью в спине или тазобедренном суставе и наличием инсульта в анамнезе [35].

В исследовании G.R. Hochman и соавт. [36], включавшем 80 больных ОА коленных суставов, в 34% случаев пациенты описывали боль как невропатическую. Пациенты с признаками невропатической боли были достоверно моложе, преимущественно женщины, отличались, хотя и недостаточно, более высоким уровнем боли и тяжестью ОА по шкалам WOMAC и более продолжительным течением заболевания.

В эпидемиологическом исследовании, в котором оценивали распространенность невропатической боли у больных ОА, из 2167 пациентов у 52% отмечались признаки невропатической боли ( $\geq 4$  баллов по опроснику DN4). В случае исключения из анализа больных с другими возможными причинами невропатической боли позитивный счет по DN4 зафиксирован в 33% случаев. К альтернативным причинам невропатической боли отнесены: сопутствующее неврологическое заболевание, ранее диагностированная невропатическая боль, ассоциированная с иными заболеваниями; изменения кожной чувствительности в области колена – иррадиация боли в ногу от поясницы или тазобедренного сустава, иррадиация боли от коленного сустава, не обусловленная гонартрозом. В обеих группах (позитивной и негативной по счету DN4) большинство утвердительных ответов было связано с вопросом о наличии «покалывания» и «онемения», в то же время гипестезия в области колена отмечалась практически только в группе с позитивным счетом по DN4. В подгруппах больных, не имевших альтернативных потенциальных факторов невропатической боли, выявлены аналогичные тенденции, практически не отличавшиеся от таковых в двух группах в целом.

«Невропатический» счет по DN4 ассоциировался со сниженной мобильностью коленных суставов, выраженными рентгенологическими изменениями, высокой интенсивностью боли, наличием альтернативных факторов невропатической боли (кроме предшествующего диагноза невропатической боли иного характера), конституциональными факторами, влияющими на болевое переживание (неадекватная социальная поддержка, тревога, нарушения сна) [22].

Неоднозначные данные о распространенности невропатической боли могут быть связаны как с особенностями дизайна исследований (клинические или популяционные), так и со значительной гетерогенностью пациентов с ОА. Возможно, существует разная степень риска неврологической симптоматики в зависимости от локализации поражения суставов, а также от особенностей развития заболевания.

Выявление признаков невропатической боли при ОА позволит выделить группы пациентов, у которых целесообразно использовать альтернативную стратегию лечения, направленную на невропатический компонент болевого синдрома. Важной особенностью невропатической боли является отсутствие эффекта от терапии НПВП, парацетамолом, опиоидами.

Согласно международным и российским рекомендациям, опубликованным различными медицинскими ассоциациями, препаратами выбора для лечения невропатической боли являются антиконвульсанты и антидепрессанты. Именно эти препараты обеспечивают патогенетическую терапию при невропатической боли, устраняя чрезмерную возбудимость структур периферической нервной системы и ЦНС. При ряде состояний (не всегда в качестве первой линии терапии) также используют местные анестетики и опиоидные анальгетики [37].

Применение антиконвульсанта прегабалина (лирика) при невропатической боли, помимо теоретического обоснования, базируется на ряде доказательных высокодостоверных клинических исследований и метаанализов. Этот препарат изучен в международных многоцентровых плацебоконтролируемых и сравнительных клинических исследованиях, в том числе с участием российских клиник. В исследования было включено более 10 000 больных [38]. В целом препарат получали 13 777 больных, длительность приема составила 182 000 пациенто-дней. Показаны эффективность и безопасность прегабалина, который достоверно по сравнению с плацебо уменьшал выраженность болевого синдрома, а также сопутствующих нарушений сна и тревоги [39]. Благодаря уникальному механизму действия и выраженному противоболевому эффекту, а также наличию обширной доказательной базы прегабалин получил широкое распространение в клинической практике и вошел в ряд международных и российских рекомендаций по лечению невропатической боли в качестве препарата первой линии [40–43].

Помимо лечения невропатической боли, препарат имеет обширную доказательную базу клинических исследований и зарегистрирован для лечения следующих состояний у

взрослых пациентов: парциальных судорожных приступов с или без вторичной генерализации (в качестве дополнительной терапии); генерализованного тревожного расстройства; фибромиалгии.

В Российской Федерации прегабалин включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и более чем в 40 стандартов оказания медицинской помощи.

Основные побочные явления при использовании препарата — головокружение, сонливость, которые, как правило, наблюдаются в первые дни лечения. При этом отмечалась тенденция к их уменьшению и купированию уже в начале терапии [44].

Появляются сообщения о возможности применения прегабалина у больных ОА. Проведено клиническое исследование больных ОА, треть из которых имели высокие показатели по опроснику Pain Detect. В группе пациентов, принимавших комбинацию НПВП и прегабалина, отмечалось более выраженное снижение уровня боли, чем при назначении монотерапии [45]. Комбинированная терапия может быть перспективным вариантом лечения больных ОА с симптомами невропатической боли. Другой подход (пока официально не зарегистрированный) заключается в периоперационном назначении прегабалина, который уменьшает невропатические проявления после тотального эндопротезирования [46].

Монотерапия препаратами с двойным механизмом действия может быть так же эффективна, как и комбинированная терапия НПВП и прегабалином. Эффективность такой монотерапии была подтверждена при лечении тяжелого ОА с выраженным болевым синдромом тапентадолом, агонистом  $\mu$ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. На фоне лечения отмечалось уменьшение количества болевых приступов и продолжительности спонтанной боли. Кроме того, монотерапия двойного действия характеризуется лучшей переносимостью и большей эффективностью по сравнению с использованием других опиоидов [47].

Таким образом, представленные предварительные данные указывают на наличие невропатического компонента болевого синдрома у части больных ОА. Необходимы дальнейшие исследования для выявления факторов, влияющих на специфические сенсорные аномалии у данной категории больных. Выявление пациентов с признаками невропатической боли и совместная работа с неврологами позволят оптимизировать лечение этого серьезного заболевания.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- Pelletier J-P, Martel-Pelletier J., Abramson SB. Osteoarthritis an inflammatory disease. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1237–47. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/15290131\(200106\)44:6%3C1237::AID-ART214%3E3.0.CO;2-F](http://dx.doi.org/10.1002/15290131(200106)44:6%3C1237::AID-ART214%3E3.0.CO;2-F).
- Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. *Curr Rheum Rep*. 2006;3(6):524–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-001-0068-4>.
- Brandt KD. Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. 2<sup>nd</sup> ed. Professional Communications, Inc., Caddo, OK. 2000. 304 p.
- Бадюкин ВВ. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. *Consilium medicum*. 2009;11(9):91–5. [Badokin VV. Value of an inflammation in development and the course of osteoarthritis. *Consilium medicum*. 2009;11(9):91–5. (In Russ.)]
- Brandt KD. The mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Rheumatol*. 1991;(18):120–1.
- Doherty M. Chondroprotection by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*. 1989;48(8):619–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.48.8.619>.
- Garcia-Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12(5):570–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00001648-200109000-00018>.
- Кукушкин МЛ, Хитров НК. Общая патология боли. Москва: Медицина; 2004. 144 с. [Kukushkin ML, Khitrov NK. Obshchaya patologiya bol [General pathology

- of pain]. Moscow: Meditsina; 2004. 144 p.]
9. Schaible H-G, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*. 1993;55(1):5–54. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90183-P](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3959(93)90183-P).
  10. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical relief. *Pain*. 2000;88(1):69–78. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00310-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00310-9).
  11. Pain mechanism and management in the rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008;34:267–507.
  12. Hawker G, Gignac M, Badley E, et al. A longitudinal study to explain the pain-depression link in older adults with osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;63(10):1382–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20298>. Epub 2010 Jul 26.
  13. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. Task Force on Taxonomy. Seattle: IASP Press; 1994. C. 209–14.
  14. Treed RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>. Epub 2007 Nov 14.
  15. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain, a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(2):95–106. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneu0113>.
  16. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X132488>.
  17. Thakur M, Dickenson AH and Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):374–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.47>. Epub 2014 Apr 1.
  18. Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, et al. Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:134. DOI: [10.1186/1471-2474-12-134](http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-12-134).
  19. Ivanavicius SP, Ball AD, Heapy CG, et al. Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: increased expression of ATF-3 and pharmacological characterization. *Pain*. 2007;128(3):272–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2006.12.022>.
  20. Thakur M, Rahman W, Hobbs C, et al. Characterisation of a peripheral neuropathic component of the rat monoiodoacetate model of osteoarthritis. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e33730. DOI: [10.1371/journal.pone.0033730](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033730).
  21. Kelly S, Dunham JP, Murrey F, et al. Spontaneous firing in C-fibers and increased mechanical sensitivity in A-fibers of knee joint associated mechanoreceptive primary afferent neurons during MIA – induced osteoarthritis in the rat. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(4):305–13. DOI: [10.1016/j.joca.2012.01.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.01.002). Epub 2012 Jan 10.
  22. Oteo-Alvaro A, Ruiz-Iban MA, Miguens X, et al. High Prevalence of Neuropathic Pain Features in Patients with Knee Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study. *Pain Pract*. 2014 Apr 21. DOI: [10.1111/papr.12220](http://dx.doi.org/10.1111/papr.12220).
  23. Suri S, Gill SE, Camin M, et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(11):1423–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.063354>. Epub 2007 Apr 19.
  24. Wolsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(10):1852–61. DOI: [10.1093/rheumatology/keq188](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq188). Epub 2010 Jun 26.
  25. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, et al. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1383–91. DOI: [10.1016/j.joca.2013.06.018](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.018).
  26. Wilde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Somatosensory abnormalities in knee OA. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):535–43. DOI: [10.1093/rheumatology/ker343](http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker343). Epub 2011 Nov 24.
  27. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149(3):573–81. DOI: [10.1016/j.pain.2010.04.003](http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.003). Epub 2010 Apr 24.
  28. Imamura M, Imamura ST, Kaziyama HH, et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1424–31. DOI: [10.1002/art.24120](http://dx.doi.org/10.1002/art.24120).
  29. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, et al. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1236–42. DOI: [10.1016/j.joca.2013.06.023](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.023).
  30. Gwyllim SE, Keltner JR, Warnaby CE, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1226–34. DOI: [10.1002/art.24837](http://dx.doi.org/10.1002/art.24837).
  31. Wilde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities and post-operative determinants. *Pain*. 2011;152(3):566–72. DOI: [10.1016/j.pain.2010.11.023](http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.023). Epub 2011 Jan 15.
  32. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, et al. Existence of neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee. *Yonsei Med J*. 2012;53(4):801–5. DOI: [10.3349/ymj.2012.53.4.801](http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2012.53.4.801).
  33. Soni A, Batra RN, Gwilym SE, et al. Neuropathic features of joint pain: a community-based study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1942–9. DOI: [10.1002/art.37962](http://dx.doi.org/10.1002/art.37962).
  34. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(10):1075–85. DOI: [10.1016/j.joca.2012.06.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.06.009). Epub 2012 Jul 13.
  35. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):647–54. DOI: [10.1016/j.joca.2011.03.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2011.03.007). Epub 2011 Apr 8.
  36. Hochman GR, French MR, Birmingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(7):1019–23. DOI: [10.1002/acr.20142](http://dx.doi.org/10.1002/acr.20142).
  37. Яхно НН, редактор. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли. Москва: РАМН; 2008. С. 5–7. [Yakhno NN, editor. *Metodicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nevropaticheskoi boli* [Methodical recommendations about diagnostics and treatment of neuropathic pain]. Moscow: RAMN; 2008. P. 5–7.]
  38. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лирика® от 20.07.2011. ПУ № ЛС - 0011752 от 20.07.2011, с изм. от 20.08.2012. [Instruktsiya po primenenyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Lirika® ot 20.07.2011 [The instruction on use of medicine for medical application of Lirika® of 20.07.2011]. RU № LS - 0011752 of 20.07.2011, s izm. ot 20.08.2012.]
  39. Roth T, van Seventer R, Murphy TK. The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2010 Oct;26(10):2411P9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.516142>.
  40. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(4 Suppl):S12P25. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)61475-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(11)61475-4).
  41. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain P consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society.

## О Б З О Р Ы

*Pain Res Manag.* 2007;12(1):13–21.

42. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment on neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113Pe88.

DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.

Epub 2010 Apr 9.

43. Bohlega S, Alsaadi T, Amir A, et al.

Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: expert panel recommendations for the middle East region.

*J Int Med Res.* 2010;38:295–317.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/>

147323001003800201.

44. Fehrenbacher JC, Tailor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance – and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain.*

2003;105(1–2):133–41.

45. Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis.

*Yonsei Med J.* 2013;54(5):1253–8.

DOI: 10.3349/ymj.2013.54.5.1253.

46. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ,

et al. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial.

*Anesth Analg.* 2010;110(1):199–207.

DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181c4273a.

Epub 2009 Nov 12.

47. Steigerwald I, Schenk M, Lahne U, et al.

Effectiveness and tolerability of tapentadol prolonged release compared with prior opioid therapy for the management of severe, chronic osteoarthritis pain.

*Clin Drug Investig.*

2013;33(9):607–19.

DOI: 10.1007/s40261-013-0102-0.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.