

13. De Pretis G., Tasini E. Tollerabilità gastrica dell'antiinfiammatorio Amolmetina Guacil: meta-analisi dei trials terapeutici / Med. Ther, 2002.
14. Hawkey C., Wight N. NSAIDs and gastrointestinal complications / London: Life Science Communications, 2001; p. 1–56.
15. Harry Hua-Xiang Xia et al. Reduction of Peptic Ulcer Disease and *Helicobacter pylori* Infection but Increase of Reflux Esophagitis in Western Sydney Between 1990 and 1998 // Dig. Dis. Sci. –2001; 46 (Issue 12): 2716–23.
16. Ramakrishnan K., Salinas R. Peptic Ulcer Disease // Oklahoma Am. Fam. Physician. – 2007; 76 (7): 1005–12.
17. Lanas A., Garcia-Rodriguez L., Arroyo M. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations // Gut. – 2006; 55: 1731–8.
18. Lanas A., Hunt R.. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies // Ann. Med. – 2006; 38: 415–28.
19. Lain L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the high-risk patients // Gastroenterology. – 2001; 2: 594–606.
20. Lanas A., Garcia-Rodriguez L., Arroyo M. et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2015; 13 (5): 906–12.
21. Lanas A., Tornero J., Zamorano J.. Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study // Ann. Rheum. Dis. – 2010; 69 (8): 1453–8.
22. Lué A., Lanas A. Protons pump inhibitor treatment and lower gastrointestinal bleeding: Balancing risks and benefits // World J. Gastroenterol. – 2016; 22 (48): 10477–81.
23. Lyseng-Williamson K., Foster R. Infliximab: a pharmacoeconomic review of its use in rheumatoid arthritis // Pharmacoeconomics. – 2004; 22 (2): 107–32.
24. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. European Helicobacter Study Group Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV // J. Florence Consensus Report. Gut. – 2012; 61 (5): 646–64.
25. Mearin F., Ponce J. Potent acid inhibition: summary of the evidence and clinical application // Drugs. – 2005; 65 (Suppl. 1): 113–26.
26. Montrone F., Santandrea S., Caruso I. et al. Amolmetin guacyl versus piroxicam in patients with osteoarthritis // J. Int. Med. Res. – 2000; 28 (2): 91–100.
27. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009; 29: 481–96.
28. Shaheen N., Hansen R., Morgan D. et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases // Am. J. Gastroenterol. – 2006; 101: 2128–38.
29. Sostres C., Jerusalem C., Lanas A. Interaction between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and/or low-dose aspirin use: Old question new insights // World J. Gastroenterol. – 2014; 20 (28): 9439–50.
30. Straube S., Tramèr M., Moore R. et al. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use // BMC Gastroenterol. – 2009; 9: 41.
31. Tannenbaum H., Bombardier C., Davis P. et al. An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference // J. Rheumatol. – 2006; 33: 140–57.
32. Yakabi K., Kamiichi H., Ohno S. et al. Arteriosclerosis and gastroduodenal ulcer // Nippon Rinsho. – 2004; 62 (3): 525–31.

#### NSAID GASTROPATHIES: PREDICTING THEIR COURSE AND OUTCOMES

**A. Khudarova**, Professor **M.A. Osadchuk**, MD

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*

*The problem of NSAID gastropathy is becoming a greater sociomedical importance due to the wide and frequently uncontrolled use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and to the risk of serious gastrointestinal complications.*

**Key words:** gastroenterology, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), NSAID gastropathy, proton pump inhibitors.

**For citation:** Khudarova A., Osadchuk M.A. NSAID gastropathies: predicting their course and outcomes // *Vrach.* – 2018; 29 (5): 17–23. DOI: 10.29296/25877305-2018-05-04

DOI: 10.29296/25877305-2018-05-05

## ТЕРАПИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА НЕЙРОПАТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА ПРИ КОМОРБИДНОЙ ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

**И. Гладышев,**

**О. Папсуев**, кандидат медицинских наук

Московский научно-исследовательский институт психиатрии –

филиал ФГБУ «Национальный медицинский

исследовательский центр психиатрии и наркологии

им. В.П. Сербского» Минздрава России

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ВЕНЛАФАКСИН**  
антидепрессант **ОРГАНИКА**

Профилактика и лечение депрессий  
различной этиологии

*Жизнь ярче,  
чем кажется!*

Венлафаксин  
**ВЕНЛАФАКСИН ОРГАНИКА**  
37,5 мг

Венлафаксин  
**ВЕНЛАФАКСИН ОРГАНИКА**  
75 мг  
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой  
ОРГАНИКА

**ОРГАНИКА**  
Вместе к исцелению!  
[www.organica-nk.ru](http://www.organica-nk.ru)

г. Новокузнецк, Кузнецков ш. 3,  
тел. (3843) 994-286, 994-205  
e-mail: [inform@organica.su](mailto:inform@organica.su)

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

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

## Литература

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