

## Индивидуальный подход к медикаментозной коррекции пациентов с нейропатической болью

Э. Ю. Соловьева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1256-2695, ellasolovieva@yandex.ru

И. П. Амелина<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-7434-1623, inna.filatova03@mail.ru

Э. К. Плиева<sup>2</sup>, evelina555@inbox.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; 108814, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, 8

**Резюме.** Нейропатическая боль – одна из часто встречающихся жалоб в амбулаторной клинической практике, а ее актуальность связана с трудностями, возникающими в процессе диагностики и рациональной фармакотерапии. В соответствии с современной классификацией выделяют боль острую (дляющуюся до 90 дней) и хроническую. Острая боль является сенсорной реакцией с последующим вовлечением эмоционально-мотивационных, вегетативных и других факторов, возникающих при нарушении целостности организма. Хроническая боль определяется как боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления. По мнению экспертов по изучению боли, о хронизации можно говорить, если срок существования боли превышает 3 месяца. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе нарушения процессов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах, а также реакции контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга при нейропатической боли, дает ключ к современным стратегиям терапии, формируя фундамент адекватной, патогенетически обоснованной медикаментозной коррекции. Это воздействие должно быть комплексным и индивидуализированным. В связи с тем что нейропатический болевой синдром чаще всего развивается у больных с коморбидной патологией, а также у лиц старшей возрастной группы, использование пероральных и инъекционных форм вышеперечисленных лекарственных средств существенно ограничено. В условиях полипрагмазии, когда пациенты вынуждены принимать несколько различных препаратов одновременно, приоритет отдается лекарственным средствам для местного применения в лечении данного патологического состояния. Сегодня лекарственные средства с капсаицином демонстрируют огромные перспективы в качестве эффективного лечения нейропатической боли, тем самым открывая новую главу фармацевтической отрасли в области обезболивающих веществ. Местный капсаицин, используемый в качестве монотерапии или в сочетании с другими анальгетиками, дает возможность пациентам с минимальным риском развития побочных нежелательных явлений значительно снизить выраженность нейропатического болевого синдрома и, как следствие, улучшить качество их жизни.

**Ключевые слова:** нейропатическая боль, фенотипы боли, механизм-обоснованный подход к терапии нейропатической боли, капсаицинсодержащие средства низкой концентрации.

**Для цитирования:** Соловьева Э. Ю., Амелина И. П., Плиева Э. К. Индивидуальный подход медикаментозной коррекции пациентов с нейропатической болью // Лечебный Врач. 2022; 12 (25): 86-94. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.014

## Individual approach to drug correction of patients with neuropathic pain

Ella Yu. Soloveva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1256-2695, ellasolovieva@yandex.ru

Inna P. Amelina<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-7434-1623, inna.filatova03@mail.ru

Evelina K. Plieva<sup>2</sup>, evelina555@inbox.ru

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Health of the City of Moscow; 8 Sosenskiy Stan str., Moscow, 108814, Russia

**Abstract.** Neuropathic pain is one of the most common complaints in outpatient clinical practice, and its relevance is associated with the difficulties that arise in the process of diagnosis and rational pharmacotherapy. In accordance with the modern classification, acute pain (lasting up to 90 days) and chronic pain are distinguished. Acute pain is a sensory reaction with subsequent involvement of emotional, motivational, vegetative and other factors that occur when the integrity of the body is violated. Chronic pain is defined as pain that continues beyond the normal healing period. According to experts in the study of pain, it is possible to speak of chronicity if the duration of the existence of pain exceeds 3 months. Understanding the pathophysiological mechanisms underlying the disruption of the processes of generation and conduction

of a nociceptive signal in nerve fibers, as well as the response to control the excitability of nociceptive neurons in the structures of the spinal cord and brain in neuropathic pain, provide the key to modern therapy strategies, forming the foundation for an adequate, pathogenetically substantiated drug correction. This impact should be comprehensive and individualized. Due to the fact that neuropathic pain syndrome most often develops in patients with comorbid pathology, as well as in people of the older age group, the use of oral and injectable forms of the above drugs is significantly limited. In conditions of polypharmacy, when patients are forced to take several different drugs at the same time, priority is given to topical drugs in the treatment of this pathological condition. Today, capsaicin drugs show great promise as an effective treatment for neuropathic pain, thereby opening a new chapter in the pharmaceutical industry in the field of pain relief. Topical capsaicin, used as monotherapy or in combination with other analgesics, allows patients with a minimal risk of developing adverse events to significantly reduce the severity of neuropathic pain syndrome and, as a result, improve their quality of life.

**Keywords:** neuropathic pain, pain phenotypes, mechanism-based approach to the treatment of neuropathic pain, low concentration capsaicin-containing agents.

**For citation:** Soloveva E. Yu., Amelina I. P., Plieva E. K. Individual approach to drug correction of patients with neuropathic pain // Lechaschi Vrach. 2022; 12 (25): 86-94. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.014

**C**огласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, с конца XX века распространность болевых синдромов в общей популяции составляет 64%, а среди лиц пожилого возраста значительно увеличивается, достигая 78% случаев [1]. Сегодня эти данные позволяют вести речь о пандемии боли.

Боль, по определению Международной ассоциации по изучению боли, – «это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующими или возможными повреждениями ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [1, 2]. Но если жалобы звучат примерно одинаково, то патофизиологические механизмы, приводящие к этому, могут быть совершенно различными. В соответствии с современной классификацией выделяют боль острую (дляющуюся до 90 дней) и хроническую. Острая боль является сенсорной реакцией с последующим вовлечением эмоционально-мотивационных, вегетативных и других факторов, возникающих при нарушении целостности организма [3]. Такой вид боли всегда является ответом на ноцицептивное (болевое) раздражение. Ее длительность определяется временем восстановления поврежденных тканей или нарушенной функции гладких мышц.

Хроническая боль определяется как «боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления» (IASP). По мнению экспертов по изучению боли, о хронизации можно говорить, если срок существования боли превышает 3 мес. При этом особое значение имеет распространенность хронического болевого синдрома как одного из ведущих факторов снижения качества жизни населения и, в конечном итоге, инвалидизации. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, более 80% населения планеты получают недостаточную помощь в отношении лечения хронической боли умеренной и сильной интенсивности, а около 5 млрд человек лишены адекватного доступа к контролируемым анальгетикам. Таким образом, изучение механизмов развития боли, улучшение методов ее диагностики и разработка новых терапевтических стратегий являются одной из важнейших задач современной медицины.

На сегодняшний день в зависимости от физиологических механизмов развития данного патологического состояния также принято выделять ноцицептивную и нейропатическую боль (НБ). Если ноцицептивная боль является нормальной физиологической реакцией, возникающей при любом повреждении тканей, при котором периферическая болевая импульсация обрабатывается неизмененной соматосенсорной системой, то возникновение НБ обусловлено поражением или заболеванием центральных и периферических отделов соматосенсорной системы, что приводит к неадекватному болевому ответу [4]. Повреждение сенсорных

проводников возможно в любой точке (от периферического нервного волокна до коры головного мозга) вследствие воспалительных, компрессионно-ишемических, токсических, травматических и других факторов.

Согласно новейшим эпидемиологическим данным, НБ поражает около 3-17% населения в целом [5]. Хроническая нейропатическая боль в большей степени наблюдается у женщин (8% против 5,7% у мужчин) и у пациентов старше 50 лет (8,9% против 5,6% у лиц моложе 49 лет) [6]. Периферическая НБ встречается чаще, чем центральная, составляя 81-95% от всех нейропатических болевых синдромов [7, 8].

Однако не у всех пациентов с периферической нейропатией или повреждением центральной нервной системы (ЦНС) может развиваться НБ. Так, частота развития НБ при различных заболеваниях, как изолированно, так и в рамках сочетанного болевого синдрома, достаточно высока. НБ, обусловленная постгерпетической невралгией (ПГН), развивается у 20-45% пациентов > 50 лет, перенесших острую герпесвирусную инфекцию [9]. У онкологических больных частота встречаемости НБ достигает 33-40% случаев, а в терминальной стадии заболевания увеличивается до 90% [10]. НБ при сирингомиелии возникает в среднем у 75% [9], а при рассеянном склерозе – у 29-86% больных [11]. Появление НБ после спинальной травмы отмечается в 70% случаев [12]. Центральная постинсультная боль развивается у 8% пациентов, перенесших инсульт. Кроме того, у этих же больных в 1,5% случаев отмечается периферическая НБ вследствиеmono- и полинейропатий.

Таким образом, больные с НБ составляют значимую долю в структуре обращаемости за амбулаторной медицинской помощью. Так, в России на амбулаторном приеме у невролога больные с НБ составляют до 18%. Среди пациентов, обратившихся с этим типом боли, наибольшее число случаев представлено лицами с болевой диабетической полинейропатией, ПГН и тригеминальной невралгией, туннельными синдромами, радикулопатией [7, 13].

Патофизиологической основой нейропатических болей являются нарушения процессов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах, а также реакции контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [14]. В связи с этим выделяют периферические и центральные механизмы формирования нейропатического болевого синдрома.

### Периферические механизмы формирования нейропатического болевого синдрома

После повреждения периферического нерва возникает сенсибилизация нервного волокна, которая характеризуется

спонтанной эктопической активностью нерва, снижением порога активации и усилением реакции на болевой раздражитель. Этот эффект обусловлен комплексным воздействием ряда патологических механизмов.

### Нейрогенное воспаление

Воспалительные нейропептиды (субстанция P, брадикинин, простагландин E2, кальцитонин-ген-родственный пептид (CGRP)) могут высвобождаться из первичных афферентных ноцицепторов и симпатических постгангионарных нейронов, активируя близлежащие рецепторы и запуская процесс распространения болевого сигнала.

### Эктопическая активность

В нормальных условиях болевые импульсы проводятся по слабомиенизированным Аδ- и немиенизированным С-волокнам только при ноцицептивной активации. Повреждение нервного волокна вызывает самопроизвольное воспроизведение болевого импульса, в основе которого лежат несколько механизмов.

В частности, формируются сайты, генерирующие аномальные импульсы (AIGS), – немиенизированные участки аксона, в которых происходит экспрессия натриевых каналов типов 1.7, 1.8 и 1.9. Особенностью данных ионных каналов является низкое значение потенциала покоя, практически равное потенциальному действия, что обуславливает повышенную возбудимость поврежденного участка. При этом возбуждение может распространяться как ортодромно, так и антидромно, приводя к вовлечению в патологический процесс неповрежденных участков аксона.

Усиленная импульсация достигается не только за счет увеличения плотности натриевых каналов, но также за счет активации ионных каналов, непосредственно участвующих в восприятии раздражителя, изменяющих при этом заряд мембрани. К последним относятся TRP-каналы – семейство транзиторных рецепторных ионных каналов, в которых токи ионов возникают в ответ на действие разных раздражителей, в том числе температурных, многочисленных компонентов растительного происхождения и эндогенных веществ. Важно, что свойства каналов меняются при повреждении. Например, рецептор TRPV1 реагирует не только на воздействие высоких температур, но и на снижение pH среды. При повреждении тканей, приводящем к снижению pH, уменьшается пороговое значение, необходимое для открытия канала. Таким образом, неповреждающие в нормальных условиях воздействия могут провоцировать возникновение потенциалов действия в ноцицепторах, содержащих ионные каналы TRPV1. Так, исследования на животных показали, что боль при метастазах в кости значительно менее выражена у животных с генетически детерминированным отсутствием TRPV1-каналов.

Также экспериментально доказано, что в волокнах С-типа могут экспрессироваться адренергические рецепторы, что обуславливает вегетативную окраску болевого синдрома.

### Спраутинг

Вследствие синтеза нейротрофических факторов, а также прямого воздействия эктопической активности, в задних рогах спинного мозга происходит процесс спраутинга – разрастания нервных волокон (в первую очередь, Аδ-типа)

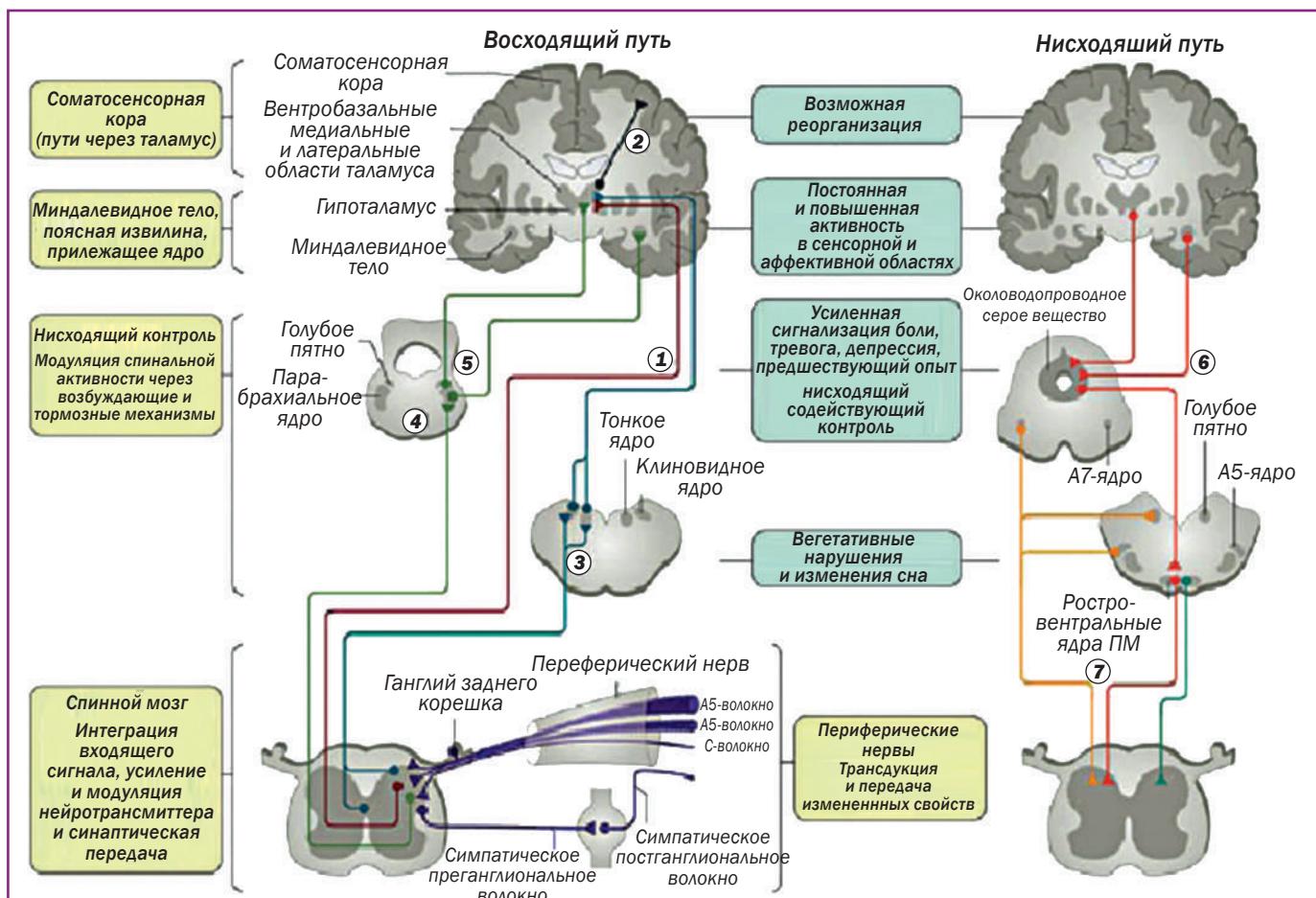


Рис. 1. Периферические и центральные механизмы НБ [15] / Peripheral and central mechanisms of NP [15]

в пластинки I-III слоя, что приводит к возникновению болевого ощущения при воздействии неболевых раздражителей.

В итоге чрезмерная импульсация в ноцицептивных волокнах приводит к преодолению порога возбуждения нейронов второго порядка в дорсальных рогах спинного мозга, вызывая тем самым дальнейшее распространение болевых сигналов в ЦНС.

### Центральные механизмы формирования нейропатического болевого синдрома

Основным механизмом формирования НБ на уровне ЦНС является центральная сенсибилизация. Она представляет собой гипервозбудимость центральных сенсорных нейронов после прекращения воздействия периферических болевых стимулов. В основе патогенеза данного феномена лежит стойкая деполяризация мембран нейронов, что приводит к патологическому восприятию неболевых стимулов. Каскад нейрогуморальных реакций, сопровождающийся выделением провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 (ИЛ-1), эндотелиоцитами сосудов спинного и головного мозга, приводит к активации клеток микроглии, запускающих процессы нейрогенного воспаления уже на уровне ЦНС. Также происходит массивное высвобождение глутамата с последующим воздействием на NMDA-рецепторы, что вызывает стойкие нарушения физиологических свойств нейронов дорсального рога спинного мозга. Кроме того, повреждение периферического нерва может вести к нарушению ингибиторного контроля, связанного с разрушением ГАМКергических интернейронов. Это создает эффект, сходный с эпилептическими разрядами, который может играть роль в появлении жгучих болей, аллодинии и гипералгезии. Основные периферические и центральные механизмы формирования НБ приведены на рис. 1 [15].

Типичными примерами периферической нейропатической боли являются болевая диабетическая полинейропатия, боли при нейромах, поражении нервных корешков (дискогенная радикулопатия) или дорсальных ганглиев (ПГН). Центральная НБ развивается при поражении спинного (травматическое повреждение и сирингомиелия) и головного (рассеченный склероз, постинсультное состояние) мозга (табл. 1) [16, 17].

К другим важным механизмам, составляющим основу нейропатического болевого синдрома, относятся явления деафферентации – угнетение тормозных влияний на сегментарном уровне с последующим увеличением сенсорной передачи в вышележащие отделы ЦНС, а также феномен «wind-up», или взвинчивания, – постепенное возрастание потенциала действия при стимуляции нейронов серией идентичных стимулов.

Клиническим проявлением НБ является частичная или полная потеря чувствительности в зоне иннервации поврежденного участка периферической или центральной нервной системы с развитием спонтанных или вызванных болей той же локализации [18]. Сенсорные расстройства при НБ подразделяются в две группы:

#### 1. Позитивные симптомы (симптомы раздражения):

- аллодиния – возникновение болевого ощущения при воздействии неболевых раздражителей. Выделяют аллодинию тактильную (или механическую) и температурную;

- гипералгезия – повышенная чувствительность к более-высоким раздражителям: интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении поврежденного участка (первичная гипералгезия) либо соседнего или даже отдаленного участка (вторичная гипералгезия);

Таблица 1  
Классификация состояний, сопровождающихся нейропатической болью [16, 17] / Classification of conditions accompanied by neuropathic pain [16, 17]

Тип боли	Проявление
Периферическая нейропатическая боль	<p><b>1. Боль травматической этиологии:</b> 1-го типа:<ul style="list-style-type: none"> <li>• фантомный болевой синдром;</li> <li>• комплексный регионарный болевой синдром</li> </ul>2-го типа:<ul style="list-style-type: none"> <li>• послеоперационная НБ.</li> </ul><b>2. Компрессионная этиология:</b><ul style="list-style-type: none"> <li>• туннельные нейропатии;</li> <li>• радикулопатии (шейные, пояснично-крестцовые);</li> <li>• компрессия нерва опухолью.</li> </ul><b>3. Инфекционная этиология:</b><ul style="list-style-type: none"> <li>• постгерпетическая невралгия;</li> <li>• нейропатия при ВИЧ-инфекции;</li> <li>• нейропатия при болезни Лайма;</li> <li>• нейропатия при лепре.</li> </ul><b>4. Алгические формы нейропатий:</b><ul style="list-style-type: none"> <li>• идиопатическая болевая нейропатия тонких волокон;</li> <li>• диабетическая болевая нейропатия;</li> <li>• гипотиреоидная нейропатия;</li> <li>• наследственные нейропатии;</li> <li>• периферические нейропатии при заболеваниях соединительной ткани;</li> <li>• нейропатии при васкулите;</li> <li>• нейропатии при саркоидозе;</li> <li>• паранеопластические сенсорные нейропатии;</li> <li>• нейропатии при амилоидозе;</li> <li>• В<sub>12</sub>-дефицитные нейропатии;</li> <li>• нейропатии при почечной недостаточности;</li> <li>• токсические нейропатии при отравлении мышьяком, таллием;</li> <li>• болезнь Фабри;</li> <li>• нейропатия при целиакии;</li> <li>• медикаментозные нейропатии (метронидазол, изониазид, цисплатин, винкристин);</li> <li>• алкогольные нейропатии</li> </ul> </p>
Центральная нейропатическая боль	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Постинсультный болевой синдром</li> <li>• Рассеянный склероз</li> <li>• Травма спинного мозга</li> <li>• Черепно-мозговая травма</li> <li>• Сирингомиелия</li> <li>• Объемные образования головного и спинного мозга</li> <li>• Эпилепсия</li> <li>• Болезнь Паркинсона</li> <li>• Компрессионная миелопатия при стенозе спинномозгового канала</li> </ul>

• гиперестезия – повышенная чувствительность к различным стимулам, не адекватная вызвавшему их раздражителю;

• гиперпатия – усиленное или измененное ощущение с неприятным эмоциональным оттенком, которое может продолжаться после прекращения действия раздражителя (как ноцицептивного, так и неноцицептивного);

• дизестезия – аномальное, неприятное сенсорное ощущение;

• парестезия – ощущение в виде ползанья мурашек, покалывания в каком-либо участке тела;

• спонтанная боль – возникшая без какого-либо внешнего воздействия.

#### 2. Негативные симптомы (симптомы выпадения):

- гипоалгезия, аналгезия – частичная или полная утрата болевой чувствительности, а также гипестезия, анестезия – частичное или полное выпадение одного или нескольких видов чувствительности.

Помимо этого, НБ может также проявляться как в виде гиперчувствительной болевой реакции при воздействии болевого раздражителя (индуцированная, стимул-зависимая НБ), так и при отсутствии такого воздействия (спонтанная, стимул-независимая НБ). Стимул-независимая боль обычно описывается пациентом как жгучая, холодящая, простреливающая, колющая, режущая, дергающая, похожая на прохождение электрического тока, сопровождающаяся дизестезией, в то время как для стимул-зависимой боли будут характерны всего лишь два клинических признака – аллодиния и гиперпатия.

Диагностика НБ проводится с помощью клинического исследования. Его диагностическая ценность наиболее высока [19]. Инструментальные методы исследования (электронейромиография, исследование соматосенсорных вызванных потенциалов, количественное сенсорное тестирование, рентгеновская компьютерная или магнитно-резонансная томография, исследование плотности интрапидермальных волокон) являются лишь вспомогательными, позволяя установить причину, локализацию, характер поражения, но при этом не дают возможности достоверно подтвердить или опровергнуть истинное наличие НБ.

На сегодняшний день используются следующие *международные критерии диагностики нейропатической боли* [20]:

1. Локализация боли в нейроанатомической зоне.
2. История поражения или заболевания периферической или центральной соматосенсорной нервной системы.
3. Выявление в нейроанатомической зоне позитивных или негативных сенсорных симптомов.
4. Объективное подтверждение поражения соматосенсорной нервной системы.

Диагноз нейропатической боли имеет высокую вероятность при наличии 1-го и 2-го критериев в сочетании с 3-м или 4-м, умеренную вероятность только при наличии критериев 1 и 2.

Для дополнительной верификации и количественной оценки НБ возможно применение специальных опросников и комбинированных шкал, включающих оценку как субъективных жалоб, так и объективной нейрологической симптоматики. Наиболее удобен в рутинной клинической практике опросник DN4 (от фр. la douleur neuropathique (DN) – нейропатическая боль) (рис. 2) [21]. При положительном ответе на 4 и более из 10 пунктов этого опросника диагноз «нейропатическая боль» становится обоснованным. Чувствительность методики DN4 (в пределах 80%) позволяет использовать ее в качестве скрининга для выявления нейропатических болевых синдромов.

Для оценки интенсивности болевого синдрома при НБ, также как и при других типах боли, целесообразно использовать визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), цифровую рейтинговую шкалу, а также балльную шкалу Ликерта. Для более углубленного исследования пациента могут быть полезными такие инструменты, как Мак-Гилловский болевой опросник, опросник Роланда – Морриса, госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Установлено, что при НБ нарушение сна достигает 88% случаев, а эмоционально-аффективные расстройства – до 60%, приводя к значительному снижению качества жизни пациентов и их социальной дезадаптации [22].

Таким образом, тщательный сбор анамнеза заболевания, а также полноценно проведенный неврологический осмотр пациента позволяют не только заподозрить нейропатический компонент боли, но и дают возможность установления этиологической причины его появления и, впоследствии, – определения стратегии медикаментозной коррекции.

Терапия пациентов, имеющих нейропатический болевой синдром, должна быть комплексной и индивидуализирован-

## СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

	ДА	НЕТ
1. Ощущение жжения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Болезненное ощущение холода	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ощущение от удара током	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

	ДА	НЕТ
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Покалыванием	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Онемением	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Зудом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

	ДА	НЕТ
8. Пониженная чувствительность к прикосновению	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Пониженная чувствительность к покалыванию	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

	ДА	НЕТ
10. Проведя в этой области кисточкой	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Рис. 2. Опросник DN4 [21] / Questionnaire DN4 [21]

ной. При составлении терапевтического плана должна быть учтена гетерогенность болевого синдрома, обусловленная влиянием ноцицептивного, нейропатического и дисфункционального/психогенного компонентов [23].

В рамках комплексного лечения НБ используют такие направления, как лечение основного заболевания, фармакотерапия болевого синдрома, немедикаментозные методы лечения, малоинвазивные и хирургические вмешательства, а также лечение сопутствующих боли расстройств.

Базисом лечения пациентов с нейропатическим компонентом болевого синдрома является фармакотерапия. Она должна основываться на следующих положениях:

- необходимость формирования адекватных ожиданий пациента от лечения;
- старт терапии с более низких доз и плавная титрация до средних и максимальных с учетом переносимости;
- прогнозирование и мониторинг нежелательных явлений терапии;
- достаточная длительность терапии;
- непрерывность и комплексность лечения.

В настоящее время для лечения пациентов с НБ используют 5 групп препаратов, обладающих доказанной эффективностью. К первой линии терапии относятся антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и антиконвульсанты (габапентин, прегабалин). Вторая и третья линия терапии включает в себя опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол), препараты для местного применения с лидокаином (5%) и капсаицином (0,02%, 0,05%, 8%) или его синтетическим аналогом нонивамилом, ботулинический токсин типа А (в виде подкожных инъекций) (табл. 2) [5].

В связи с тем что нейропатический болевой синдром чаще всего развивается у больных с коморбидной патологией, а также у лиц старшей возрастной группы, использование пероральных и инъекционных форм вышеперечисленных лекарственных средств существенно ограничено. В условиях полипрагмазии, когда пациенты вынуждены принимать одновременно по несколько различных препаратов, приоритет отдается лекарственным средствам для местного применения в лечении данного патологического состояния.

Проблему выбора и использования лекарственных средств, на наш взгляд, следует решать прежде всего с позиций осмысления результатов научных исследований. Интересные данные получены в отношении капсацина/нонивамида.

Согласно современным представлениям, капсацин (*транс*-8-метил-*N*-ванилил-6-ноненамид) – природный или синтетический экстракт красного жгучего перца является высокоселективным и мощным агонистом ванилоидных рецепторов с транзиторным рецепторным потенциалом 1-го типа (transient receptor potential vanilloid type 1 – TRPV1) [24]. При нанесении на кожу капсацин сначала вызывает выраженную активацию TRPV1, а затем угнетение их функции, благодаря чему происходит снижение чувствительности аксонов тонких нервных волокон к болевым, температурным и химическим воздействиям и, как следствие, подавление спонтанной активации ноцицептивных нейронов. Феномен уменьшения возбудимости ноцицептивных и температурных нейронов при нанесении периферических стимулов называется «дефункционализацией». Дефункционализация приводит к уменьшению выраженности нейропатического болевого синдрома.

При первоначальном мощном активирующем воздействии капсацина на TRPV1 происходит поступление в клетку большого количества ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , что способствует нарушению работы митохондрий и других клеточных органелл и является одним из механизмов, приводящих к гибели аксонов этих клеток. Утрата эпидермальных тонких нервных

волокон была продемонстрирована при панч-биопсии кожи после воздействия капсацина. Гибель кожных ноцицепторов также определяет феномен дефункционализации [25]. Однако этот процесс является обратимым, через несколько месяцев чувствительность восстанавливается, что, в свою очередь, приводит к возобновлению боли [26].

В клинической практике капсацин низкой концентрации (0,02%, 0,05% и 0,075%, 0,2%) в виде раствора для накожного нанесения, крема или пластиря широко применяли для лечения НБ еще с начала 1980-х годов. Высокодозный (высокой концентрации – 8%) капсациновый пластырь (Кутенза или NGX-4010) стал широко применяться с 2010 г., а впервые его использование для лечения периферической нейропатической боли недиабетической природы на территории Евросоюза одобрило EMA (European Medicines Agency – Европейское медицинское агентство) в 2009 г. В этом же году Евросоюз поддержал применение Кутензы для лечения ПГН, периферической нейропатической боли и болевых состояний, связанных с ВИЧ-ассоциированной дистальной сенсорной полинейропатией. Следует заметить, что препараты высококонцентрированного капсацина в настоящее время в РФ отсутствуют.

Многие авторы в своих исследованиях сообщают об эффективности высокодозного препарата. Так, при изучении клинического применения пластиря с 8% капсацином первоначально было проведено два исследования на здоровых добровольцах (C101 и C115), в которых приняли участие 56 человек. После аппликации пластиря на 60 мин при биопсии кожи обнаруживалось уменьшение плотности эпидермальных нервных волокон, она восстанавливалась через 24 нед. На месте нанесения пластиря выявлялось незначительное снижение чувствительности к тепловым, но не к холодовым стимулам и снижение ощущений при уколе тупой иглой [27]. Применение препарата в масштабном исследовании QUEPP (Qutenza Safety and Effectiveness in Peripheral neuropathic Pain), в котором участвовали 1044 больных со всеми видамиperi-

Таблица 2

**Препараты для фармакотерапии НБ в зависимости от уровня доказательности [5] / Drugs for NP pharmacotherapy depending on the level of evidence [5]**

Терапия первой линии	Группы препаратов	Препарат	Режим дозирования	Возможные нежелательные явления
Терапия второй линии	Антиконвульсанты	Габапентин	1200-3600 мг/день	Вялость, головокружение, периферические отеки, нечеткость зрения
		Прегабалин	300-600 мг/день	Вялость, головокружение, периферические отеки, увеличение массы тела
	Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин	12,5-150 мг/день	Антихолинергические эффекты, удлинение интервала QT (аритмия), суициdalный риск, задержка мочи
	Ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина	Дулоксетин	30-120 мг/день	Тошнота, вялость, запор, атаксия, сухость во рту
		Венлафаксин	150-225 мг/день	Тошнота, головокружение, вялость, гипергидроз, артериальная гипертензия
Терапия третьей линии	Опиоидные анальгетики	Трамадол	25-400 мг/день	Тошнота/рвота, запор, вялость, судороги, атаксия
		Тапентадол	50-600 мг/день	Тошнота/рвота, запор, вялость, судороги, атаксия
	Местное лечение	Лидокаин	5% пластиры или гель	Местная эритема, зуд и сыпь
		Капсацин/нонивамид	0,02%, 0,05%, 0,2%, 8% пластиры, кремы, р-р	Боль, эритема, зуд; редкие случаи высокого кровяного давления
	Сильные опиоидные анальгетики	Морфин	10-120 мг/день	Тошнота, рвота, запор, головокружение и вялость
		Оксикодон	10-120 мг/день	Тошнота, запор, сонливость, головокружение, сухость кожи и рвота
	Нейротоксин	Ботулинический токсин типа А	50-200 ЕД на болезненную область каждые 3 мес	Боль в месте инъекции

ферической нейропатической боли, кроме болевых диабетических нейропатий, значительно снижало интенсивность болевого синдрома: более чем на 30% боль уменьшалась у 43% и более чем на 50% – у 24% пациентов [28]. В исследовании также отмечено значительное уменьшение количества анальгетиков, которые получали больные для снижения интенсивности боли.

Наряду с этим результаты многочисленных клинических исследований показали достаточную эффективность местного применения капсацин-содержащих средств низкой концентрации для лечения болевого синдрома.

В исследовании R. A. Westerman и соавт. (1988) проводилось сравнение эффективности крема капсацина в концентрации 0,01% и 0,05%, наносившихся 3-4 раза/сут на протяжении 3-4 недель у пациентов с ПГН [29]. По итогам исследования было показано, что применение капсацина (0,05%) сопровождалось выраженным уменьшением интенсивности болевого синдрома в пораженных сегментах у 77% участников, тогда как капсацина (0,01%) – только у 30% пациентов.

В исследовании, проведенном T. Minami и соавт. (2001), было показано, что применение 0,05% капсацин-содержащего средства существенно снижает проявления аллодинии, индуцированной введением простагландина E2 [30]. Показательны результаты рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования, проведенного S. Chrubasik и соавт. (2010) [31]. Всего в исследовании принял участие 281 человек, участники были разделены на две группы: первая группа ( $n = 140$ ) получала в качестве анальгетической группы капсацин низкой концентрации (0,05%), в то время как пациенты второй группы ( $n = 141$ ) получали плацебо. В результате после трех недель лечения суммарная балльная оценка болевого синдрома снизилась на 49% и 23% соответственно ( $p = 0,0006$ ). Отношение шансов в пользу капсацина составило 4,3 (нижняя граница 95% ДИ 97,5% – 1,9;  $p < 0,0001$ ). Более того, все конечные точки показали значимое улучшение в группе капсацина.

Кроме того, в Кокрейновском обзоре [32] было показано, что многократное применение капсацина в форме крема (0,075%) и однократной аппликации пластиря (8%) при НБ характеризуется оптимальным балансом эффективности и безопасности.

Синтетическим аналогом капсацина является нонивамид (ваниллиамид пеларгоновой кислоты), который входит в состав комбинированного средства для местного применения – мази Капсикам®, в концентрации 0,2%.

В 2012 г. T. Weiser и соавт. выполнили исследование на культуре клеток с экспрессированными рецепторами TRPV1 [33]. При добавлении нонивамида и капсацина с помощью метода фиксации потенциала было выявлено, что на рецепторном уровне кривые концентрация/эффект, кинетика активации тока, а также ингибирирование конкурентным антагонистом капсазепином значимо не различались между двумя капсациноидами.

В исследовании, проведенном K. Horváth и соавт. [34], было показано, что местное лечение нонивамидом (0,01%) оказывает существенное обезболивающее действие на страдающих болью в пояснице за счет повышения уровня соматостатина в плазме крови.

Молекулярный механизм болеутоляющего эффекта соматостатина еще недостаточно изучен. Активация рецепторов соматостатина, связанных с Gi-белком, открывает различные  $K^+$ -каналы и ингибирует потенциал-зависимые  $Ca^{2+}$ -каналы [35], что приводит к ингибирированию генерации эктопической активности и высвобождения нейротрансмиттеров [36], которые играют важную роль в процессах нейропатической ноцицепции.

Соматостатин считается важным сигналом для нейротрансмиссии боли, его концентрация снижается в коже после местного введения капсацина [37]. С 1980-х годов эти процессы рассматривались как механизм действия местного лечения капсацином, но снижение содержания соматостатина в коже скорее является следствием дефункционализации чувствительных к капсацину нервных окончаний [38]. Аналгетический эффект терапии в более глубоких тканях, вероятно, обусловлен эндогенной обезболивающей активностью соматостатина, высвобождаемого из чувствительных к капсацину нервных окончаний, а не десенсибилизацией кожных ноцицепторов.

Помимо нонивамида (0,2%) в составе многокомпонентной мази Капсикам содержится комплекс веществ, оказывающих адьюванное местнораздражающее, гиперемизирующее и болеутоляющее действие: рацемическая камфора, живичный скрипидар, бензилникотинат, диметилсульфоксид.

Способ применения препарата: 1-3 г мази наносят при помощи аппликатора на область болезненного участка и слегка втирают в кожу 2-3 раза в день. При применении в качестве разогревающего средства у спортсменов наносят на обрабатываемую область при помощи аппликатора. Небольшое количество мази (2-3 г) втирают массирующими движениями до покраснения кожи. После тренировки препарат следует смыть прохладной водой. Длительность курса лечения зависит от характера и тяжести заболевания, однако не следует применять Капсикам более 10 дней.

Показаниями для использования мази Капсикам® являются мышечные и суставные боли. Известно, что патогенез хронической скелетно-мышечной боли (СМБ) обусловлен продолжительными ноцицептивными или нейропатическими импульсами, возникающими при наличии длительно текущих и неразрешающихся патологических процессов. До 30% пациентов с хронической СМБ имеют признаки центральной сенситизации – повышенную чувствительность к болевым и неболевым стимулам (гипералгезия и аллодиния), а также типичные для НБ жалобы (боль «жгучая», «режущая», «как удар током» и т. д.) [39]. По мнению экспертов в области лечения болевых синдромов при СМБ речь не идет об истинной НБ. О наличии феномена центральной сенситизации при хронической СМБ можно говорить лишь тогда, когда отсутствует поражение нервной системы, связанное с основным заболеванием или коморбидной патологией (например, сахарным диабетом).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно рассматриваются как терапия выбора при мышечно-скелетных синдромах, однако их эффективность может быть недостаточной. Кроме того, профиль безопасности системных НПВП требует учета индивидуальной переносимости, противопоказаний и ограничений по применению, а также влияния на интенсивность боли, вероятность осложнений или побочных реакций. Развитие последних особенно характерно для НПВП, ингибирующих обе формы циклооксигеназы. Нередко в связи с этим выбор низкотоксичного препарата нивелируется продолжительным временем достижения максимальной концентрации в плазме крови и длительным периодом его полувыведения.

Топические средства на основе капсацина, обладающего собственной анальгетической активностью, могут использоваться в качестве адьювантных средств в терапии скелетно-мышечной боли.

Нами проведено собственное наблюдательное исследование «ЛОКУС» по оценке влияния локальной 7-дневной терапии препаратом Капсикам® (многокомпонентной мазью с нонивамидом (0,2%), синтетическим аналогом капсацина)

на динамику клинических симптомов, показатели повседневной активности и на снижение доз применяемых системных НПВП на основании заполненных пациентом и врачом опросников на трех запланированных визитах (первый, третий и седьмой день терапии). Отслеживалась динамика неврологического статуса. Интенсивность боли на момент обследования оценивалась пациентом с помощью цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ); качество жизни – на основании анкеты Освестри. Фиксировались нежелательные явления, связанные с изучаемым препаратом. Комплаенс терапии анализировался на основании данных из анкеты пациента. Всего в исследование включено 120 пациентов, из них комбинированную терапию (системный НПВП + мазь Капсикам®) получали 78 человек, только системную терапию НПВП – 42 человека. Исходная интенсивность боли в спине составила в среднем 6 [5; 7] баллов по ЦРШ в обеих группах.

Результаты исследования показали, что добавление мази Капсикам® к системным НПВП позволило получить более выраженный по сравнению с монотерапией НПВП обезболивающий эффект: через 7 дней интенсивность боли составила соответственно 2,0 [1, 3] и 3,5 [1, 3] балла. При этом отмечалось более выраженное улучшение показателей вертеброневрологического статуса и более выраженное снижение степени нарушения жизнедеятельности по опроснику Освестри – соответственно до 17 [2, 22] и 25 [20, 38] баллов. Лечение Капсикамом способствовало ускорению наступления анальгезирующего эффекта, что позволило у 50% больных отменить НПВП через 5 дней применения. Легко переносимые побочные явления в виде зуда и раздражения встречались редко и не влияли на терапию и использование препарата. В целом комплаенс локальной терапии был высоким – 97,4% больных применяли исследуемый препарат по предписанной схеме вплоть до завершения исследования. В итоге подтвердилось, что Капсикам за счет нонивамида и действующих синергически с ним противовоспалительных компонентов обладает мощным обезболивающим действием. Помимо того, локальная терапия сопровождается ощущением тепла за счет разогревающего действия мази Капсикам®.

## Заключение

Таким образом, разнообразие этиологических факторов развития и клинических проявлений НБ создает определенные сложности при лечении данной категории больных. Индивидуальный подход к медикаментозной коррекции пациентов с НБ должен основываться на понимании ключевых аспектов патофизиологических механизмов болевого синдрома, его клинических особенностей, наличия коморбидного фона с учетом возможного развития осложнений при комплексном использовании фармакологических препаратов и средств физической терапии [17]. Сегодня лекарственные средства с капсаицином демонстрируют огромные перспективы в качестве эффективного лечения НБ, тем самым открывая в фармацевтической отрасли новую главу в области обезболивающих веществ. Местный капсаицин, используемый в качестве монотерапии или в сочетании с другими анальгетиками, дает возможность пациентам, с минимальным для них риском развития побочных нежелательных явлений, значительно снизить выраженность нейропатического болевого синдрома и, как следствие, улучшить качество жизни. Возможно, при собственно НБ (центральной или периферической) целесообразны высокие дозы препарата, а при нейропатическом компоненте, обусловленном центральной сенситизацией, более эффективны низкодозные средства с капсаицином.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

## Литература/References

- Raja S. N., Carr D. B., Cohen M., Finnerup N. B., Flor H., Gibson S., Keefe F., Mogil J. S., Ringkamp M., Sluka K. A., Song X.-J., Stevens B., Sullivan M. D., Tutelman P. R., Ushida T., Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises // Pain. 2020; 161 (9): 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.00000000000001939>.
- Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Чурюканов М. В., Давыдов О. С., Бахтадзе М. А. Новое определение боли Международной ассоциации по изучению боли // Российский журнал боли. 2020; 18 (4): 5–7. <https://doi.org/10.17116/pain2020180415>.
- [Yakhno N. N., Kukushkin M. L., Churyukanov M. V., Davyдов О. S., Bakhtadze M. A. New definition of pain by the International Association for the Study of Pain // Rossiyskiy zhurnal boli. 2020; 18 (4): 5–7. [https://doi.org/10.17116/pain2020180415.\]](https://doi.org/10.17116/pain2020180415.)
- Вейн А. М., Аврутский М. Я. Боль и обезболивание. М.: Медицина, 1997. С. 21. [Vein A. M., Avrutskiy M. Ya. Pain and anesthesia. M.: Meditsina, 1997. P. 21.]
- IASP. IASP taxonomy. <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576>. 2019.
- Cavalli E., Mammana S., Nicoletti F., Bramanti P., Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches // Int J Immunopathol Pharmacol. 2019; 33: 2058738419838383. DOI: 10.1177/2058738419838383. PMID: 30900486; PMCID: PMC6431761.
- Bouhassira D., Lanteri-Minet M., Attal N., Laurent B., Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population // Pain. 2008; 136: 380–387.
- Schaefer C., Mann R., Sadosky A., et al. Burden of Illness Associated with Peripheral and Central Neuropathic Pain among Adults Seeking Treatment in the United States: A Patient-Centered Evaluation // Pain Medicine. 2014; 15 (12): 2105–2119.
- Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Давыдов О. С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу // Боль. 2008; 3 (20): 24–32. [Yakhno N. N., Kukushkin M. L., Davyдов О. S. i dr. Results of the Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its causes and characteristics in the population of outpatients who applied to a neurologist // Bol'. 2008; 3 (20): 24–32.]
- Sadosky A., McDermott A. M., Brandenburg N. A., Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions // Pain Practice. 2008; 8 (1): 45–56.
- Bennett M. I., Rayment C., Hjermstad M., et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review // Pain. 2012; 153 (2): 359–365.
- Urits I., Adamian L., Fiocchi J., et al. Advances in the understanding and management of chronic pain in multiple sclerosis: a comprehensive review // Curr Pain Headache Rep. 2019; 23: 59. 10.1007/s11916-019-0800-2.
- Бранд П. Я. Центральная невропатическая боль у пациентов с травмой спинного мозга // Российский журнал боли. 2014; 1 (42): 67–75. [Brand P. Ya. Central neuropathic pain in patients with spinal cord injury // Rossiyskiy zhurnal boli. 2014; 1 (42): 67–75.]
- Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л., Чурюканов М. В., Сыровегин А. В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей // Росс. журнал боли. 2012; 3 (36–37): 10–14. [Yakhno N. N., Kukushkin M. L., Churyukanov M. V., Syrovecin A. V. Results of an open multicenter study "MERIDIAN" to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors // Ross. zhurnal boli. 2012; 3 (36–37): 10–14.]

14. Кукушкин М. Л., Подчуфарова Е. В., Яхно Н. Н. Физиология и патофизиология боли. В кн.: Боль (практическое руководство для врачей) / Под ред. Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкина. М.: Изд-во РАМН, 2011. С. 12-30. [Kukushkin M. L., Podchufarova Ye. V., Yakhno N. N. Physiology and pathophysiology of pain. In the book: Pain (a practical guide for doctors) / Pod red. N. N. Yakhno, M. L. Kukushkina. M.: Izd-vo RAMN, 2011. P. 12-30.]
15. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., Baron R., Dickenson A. H., Yarnitsky D., Freeman R., Truini A., Attal N., Finnerup N. B., Eccleston C., Kalso E., Bennett D. L., Dworkin R. H., Raja S. N. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017 Feb 16;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2. PMID: 28205574; PMCID: PMC5371025.
16. Wartolowska K., Hough M. G., Jenkinson M., et al. Structural Changes of the Brain in Rheumatoid Arthritis // Arthritis & Rheumatism. 2012; 64 (2): 371-379.
17. Woolf C. J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain // Pain. 2010; 152 (3): 2-15.
18. Давыдов О. С., Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российской общества по изучению боли. Текст: непосредственный // Российский журнал боли. 2018; 4 (58): 5-41. [Davydov O. S., Yakhno N. N., Kukushkin M. L. i dr. Neuropathic pain: clinical guidelines for the diagnosis and treatment of the Russian Society for the Study of Pain. The text directly // Rossiyskiy zhurnal boli. 2018; 4 (58): 5-41.]
19. Haanpää M., Attal N., Backonja M., et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment // Pain. 2011; 152 (1): 14-27.
20. Treede R. D., Jensen T. S., Campbell J. N., et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes // Neurology. 2008; 70 (18): 1630-1635. Epub 2007 Nov 14.
21. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // Pain. 2005; 114 (1-2): 29-36. Epub 2005 Jan 26.
22. Тринитатский Ю. В. Современные аспекты лечения нейропатической боли. Текст: непосредственный // Главный врач. Неврология. 2014; 5 (41): 32-34. [Trinitatskiy Yu. V. Modern aspects of the treatment of neuropathic pain. The text directly // Glavnnyy vrach. Nevrologiya. 2014; 5 (41): 32-34.]
23. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007.192 с. [Danilov A. B., Davydov O. S. Neuropathic pain. M.: Borges, 2007. P. 192.]
24. Caterina M. J., Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway // Annu. Rev. Neurosci. 2001; 24: 487-517.
25. Nolano M., Simone D. A., Wendelschafer-Crabb G., et al. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation // Pain. 1999; 1-2 (81): 135-145.
26. Baron R., Mahn F. Types of topical treatment for peripheral neuropathic pain: mechanism of action and indications // Schmerz. 2010; 24 (4): 317-325.
27. Malmberg A. B., Mizisin A. P., Calcutt N. A., et al. Reduced heat sensitivity and epidermal nerve fiber immunostaining following single applications of a high-concentration capsaicin patch // Pain. 2004; 3 (11): 360-367.
28. Maihöfner C., Heskamp M. I. Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study // Curr. Med. Res. Opin. 2013; 29: 673-683.
29. Westerman R. A., Roberts R. G., Kotzmann R. R., et al. Effects of topical capsaicin on normal skin and affected dermatomes in herpes zoster // Clin Exp Neurol. 1988; 25: 71-84.
30. Minami T., Bakoshi S., Nakano H., Mine O., Muratani T., Mori H., Ito S. The effects of capsaicin cream on prostaglandin-induced allodynia // Anesth Analg. 2001; 93 (2): 419-423, 4th contents page. DOI: 10.1097/00000539-200108000-00037.
31. Chrubasik S., Weiser T., Beime B. Effectiveness and safety of topical capsaicin cream in the treatment of chronic soft tissue pain // Phytother Res. 2010; 24 (12): 1877-1885. DOI: 10.1002/ptr.3335.
32. Derry S., Lloyd R., Moore R. A., McQuay H. J. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol. 7 (4). CD007393.
33. Weiser T., Roufogalis B., Chrubasik S. Comparison of the Effects of Pelargolic Acid Vanillylamine and Capsaicin on Human Vanilloid Receptors // Phytother. Res. 2012; 27: 1048-1053. DOI: 10.1002/ptr.4817.
34. Katalin Horváth et al. Analgesic topical capsaicinoid therapy increases somatostatin-like immunoreactivity in the human plasma // Neuropeptides. 2014; 48: 371-378.
35. Koch B. D., Blalock J. B., Schonbrunn A. Characterization of the cyclic AMP-independent actions of somatostatin in GH cells. I. An increase in potassium conductance is responsible for both the hyperpolarization and the decrease in intracellular free calcium produced by somatostatin // J. Biol. Chem. 1988; 263: 216-225.
36. Weckbecker G., Lewis I., Albert R., Schmid H. A., Hoyer D., Bruns C. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. Nat. Rev. Drug Discov. 2003; 2: 999-1017.
37. Bernstein J. E., Swift R. M., Soltani K., Lorincz A. L. Inhibition of axon reflex vasodilatation by topically applied capsaicin. J. Invest. Dermatol. 1981; 76: 394-395.
38. Anand P., Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch // Br. J. Anaesth. 2011; 107: 490-502.
39. Fishbain D. A., Cole B., Lewis J. E., Gao J. What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review // Pain Med. 2014; 15 (1): 4-15. DOI: 10.1111/pme.12229. Epub 2013 Oct 4.

### Сведения об авторах:

Соловьева Элла Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации;

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; ellasolovieva@yandex.ru

Амелина Инна Павловна, к.м.н, невролог, ассистент кафедры неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российской национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации;

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; inna.filatova03@mail.ru

Плиева Эвелина Константиновна, невролог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; 108814, Россия, Москва, ул. Сосенский Стан, 8; evelina555@inbox.ru

### Information about the authors:

Ella Yu. Solovjeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; ellasolovieva@yandex.ru

Inna P. Amelina, MD, neurologist, Assistant of the Department of Neurology at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation;

1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; inna.filatova03@mail.ru

Evelina K. Plieva, neurologist of the State Budgetary Healthcare Institution Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka" of the Department of Health of the City of Moscow; 8 Sosenskiy Stan str., Moscow, 108814, Russia; evelina555@inbox.ru

Поступила/Received 21.11.2022

Принята в печать/Accepted 24.11.2022