

Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли

О.С. Давыдов¹, Н.Н. Яхно², М.Л. Кукушкин¹, М.В. Чурюканов², Г.Р. Абузарова³, А.В. Амелин⁴, В.А. Балязин⁵, Е.Р. Баранцевич⁴, А.Н. Баринов², А.Е. Барулин⁶, Г.Н. Бельская⁷, Ю.Н. Быков⁸, А.Б. Данилов², О.Б. Доронина⁹, О.Н. Древаль¹⁰, М.А. Евсеев¹¹, О.И. Загорюлько¹², Э.Д. Исагулян¹³, П.П. Калинин¹⁴, Ю.В. Каракулова¹⁵, А.Е. Каратеев¹⁶, С.С. Копенкин¹⁷, О.В. Курушина⁶, Л.А. Медведева¹², В.А. Парфенов², Д.А. Сергиенко⁷, И.А. Строков², Ф.А. Хабиров¹⁸, В.А. Широков¹⁹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) МЗ РФ, Москва, Россия;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Волгоград, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Иркутск, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Новосибирск, Россия;

¹⁰ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия;

¹¹ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ (Вольнская), Москва, Россия;

¹²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия;

¹³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Владивосток, Россия;

¹⁵ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» МЗ РФ, Пермь, Россия;

¹⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Москва, Россия;

¹⁷ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, Россия;

¹⁸Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Казань, Россия;

¹⁹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Екатеринбург, Россия

На основе анализа современной литературы составлены клинические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли (НБ). Дано определение этого синдрома, описана его патофизиология, показана высокая частота встречаемости популяции – 6–7% и на приеме у врачей. Представлена современная классификация причин НБ. Описаны клинические проявления как периферической, так и центральной НБ, а также особенности симптоматики при различных заболеваниях. Отдельное внимание уделено расстройствам, сопровождающим НБ. Для практического использования представлены основные принципы и современный алгоритм диагностики НБ, базирующийся как на выявлении качественных характеристик боли и позитивных и негативных сенсорных симптомов, так и на объективном подтверждении заболевания соматосенсорной нервной системы (ЭНМГ, УЗИ, нейровизуализация). Дополнительно публикуются вопросники для скрининговой диагностики НБ, описаны их основные достоинства и недостатки. Изложены основные принципы и алгоритмы как фармакологического, так и нефармакологического лечения. С позиций доказательной медицины средствами первой линии терапии НБ являются антидепрессанты и антиконвульсанты, рассмотрены особенности их использования. Представлены средства второй и третьей линии терапии этого синдрома, а также рациональные и нерациональные комбинации из средств с высоким уровнем доказательности эффективности при НБ. Описаны также дополнительные методы фармакотерапии и некоторые средства для патогенетической терапии, даны принципы терапии коморбидных боли расстройств. Показана роль и место малоинвазивных и интервенционных методов лечения НБ. Представлены основные некардинальные методы терапии НБ и особенности их использования. Изложено понятие фармакорезистентной НБ. Описаны основные нейрохирургические методы лечения хронической фармакорезистентной НБ, указаны показания и противопоказания к их применению.

Ключевые слова: невропатическая боль, клинические рекомендации, диагностика невропатической боли, терапия невропатической боли.

Адрес для корреспонденции: Давыдов Олег Сергеевич; oleg35_69@mail.ru

DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025

Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain

O.S. Davydov¹, N.N. Yakhno², M.L. Kukushkin¹, M.V. Churukanov², G.R. Abuzarova³, A.V. Amelin⁴, V.A. Balyazin⁵, E.R. Barantsevich⁴, A.N. Barinov², A.E. Barulin⁶, G.N. Bel'skaya⁷, Yu.N. Bykov⁸, A.B. Danilov², O.B. Doronina⁹, O.N. Dreval¹⁰, M.A. Evseev¹¹, O.I. Zagorul'ko¹², E.D. Isagulyan¹³, P.P. Kalinskiy¹⁴, Yu.V. Karakulova¹⁵, A.E. Karateev¹⁶, S.S. Kopenkin¹⁷, O.V. Kurushina⁶, L.A. Medvedeva¹², V.A. Parfenov², D.A. Sergienko⁷, I.A. Strokov², F.A. Khabirov¹⁸, V.A. Shirokov¹⁹

¹The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) MoH of Russian Federation, Moscow, Russia;

³P. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the MoH of Russian Federation, Moscow, Russia;

⁴Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University MoH of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia;

⁵The Rostov State Medical University MoH of Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia;

⁶Volgograd State Medical University MoH of Russian Federation, Volgograd, Russia;

⁷South Urals State Medical University MoH of Russian Federation, Chelyabinsk, Russia;

⁸Irkutsk State Medical University MoH of Russian Federation, Irkutsk, Russia;

⁹Novosibirsk State Medical University MoH of Russian Federation, Novosibirsk, Russia;

¹⁰Russian Medical Academy of Postgraduate Education MoH of Russian Federation, Moscow, Russia;

¹¹Clinical Hospital Nr.1, Administration of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

¹²Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

¹³Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery MoH of Russian Federation, Moscow, Russia;

¹⁴Pacific State Medical University MoH of Russian Federation, Vladivostok, Russia;

¹⁵Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University MoH of Russian Federation, Perm, Russia;

¹⁶Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova. Moscow, Russia;

¹⁷N.I. Pirogov Russian National Research Medical University MoH of Russian Federation, Moscow, Russia;

¹⁸Kazan State Medical Academy branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education MoH of Russian Federation, Kazan, Russia;

¹⁹Urals State Medical University MoH of Russian Federation, Ekaterinburg, Russia

Based on the analysis of modern literature, clinical guidelines for the diagnosis and treatment of neuropathic pain (NeP) have been presented. The definition of this syndrome is given, its pathophysiology is described, the high frequency of occurrence of the population – 6–7% and at the reception at the doctors is shown. A modern classification of the causes of NeP is presented. Clinical manifestations of both peripheral and central NB are described, as well as clinical features in various diseases. Special attention is paid to the disorders accompanying NeP. For practical use, the basic principles and modern algorithm for diagnosing NeP are presented, based both on identifying the qualitative characteristics of pain and positive and negative sensory symptoms, as well as on objective confirmation of the somatosensory nervous system disease (ENMG, ultrasound, neuroimaging). Additionally, questionnaires for screening diagnosis of NeP published, their main advantages and disadvantages described. The basic principles and algorithms of both pharmacological and non-pharmacological treatment are proposed. From the standpoint of evidence-based medicine, antidepressants and anticonvulsants are the means of first-line treatment for NeP, the properties of their use are considered. The means of the second and third-line therapy of this syndrome presented, as well as rational and irrational combinations of drugs with a high level of evidence of efficacy in NeP. Additional methods of pharmacotherapy and some drugs for pathogenetic therapy are also described, the principles of treatment of disorders comorbid to pain are given. The role and place of minimally invasive and interventional treatments for NeP are shown. The key non-drug treatment methods and their properties indicated. The concept of pharmacoresistant NeP is stated. The main neurosurgical methods of treatment of chronic pharmacoresistant NeP, indications and contraindications to their use are described.

Keywords: neuropathic pain, clinical guidelines, diagnosis of neuropathic pain, therapy of neuropathic pain.

For correspondence: Davydov O.S.; oleg35_69@mail.ru

DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025

1. Определение, классификация и эпидемиология

1.1. Определение и классификация

Согласно определению Международной Ассоциации по изучению боли, невропатической считают «*боль,*

вызванную заболеванием или повреждением соматосенсорной нервной системы» [1]. Клинически это проявляется частичной или полной потерей чувствительности (в том числе и болевой) с одновременным возникновением в зоне иннервации поврежденного участка периферической или центральной нервной системы (ЦНС) спонтанных или вызванных болевых ощу-

щений. В зависимости от уровня повреждения нервной системы НБ принято подразделять на периферическую и центральную. Важно помнить, что НБ встречается не только при неврологических заболеваниях, но нередко наблюдаются у ревматологических больных – при узелковом периартериите, ревматоидном артрите, системной красной волчанке в виде сочетанного невропатического и соматогенного (ноцицептивного) болевого синдрома. Не менее трети онкологических больных в составе хронического болевого синдрома имеют НБ вследствие прорастания опухоли в нервные структуры, повреждения нервов при химиотерапии, лучевой терапии или обширных оперативных вмешательствах. НБ часто встречается при травматических повреждениях в виде комплексного регионального болевого синдрома (КРБС) или классической НБ при вовлечении нервов, сплетений или спинномозговых корешков [2]. При всех этих заболеваниях и патологических состояниях имеются также иные источники боли, связанные с повреждением и воспалением ткани скелетно-мышечной системы и/или внутренних органов. В связи с этим диагностика НБ и лечение больных должны учитывать нередко наблюдающуюся многокомпонентность болевого синдрома. В его патофизиологии могут принимать участие различные по клинической значимости ноцицептивный, невропатический, дисфункциональный, психогенный и социогенный компоненты. Эффективность лечения во многом зависит от индивидуальных особенностей восприятия боли пациентом, влияния боли на профессиональные возможности, социальный и семейный статус. То есть путем клинического, инструментального исследований следует выделять наличие и индивидуальную значимость отдельных компонентов боли и на этом основании проводить этиопатогенетическую, индивидуализированную терапию [3]. Методология составления рекомендаций изложена в Приложении 1.

1.2. Эпидемиология невропатической боли

Согласно новейшим эпидемиологическим данным, НБ встречается в популяции разных стран мира со средней частотой 6–7% [4]. По данным пилотного одномоментного исследования, проходившего в одном из округов Москвы, популяционная распространенность НБ составила 3,9% [5]. Периферическая НБ встречается чаще, чем центральная, составляя 81–95% от всех невропатических болевых синдромов [6, 7].

Частота развития НБ при различных заболеваниях и патологических состояниях, как изолированно, так и в рамках сочетанного болевого синдрома, достаточно высока. НБ наблюдается примерно у 25% больных сахарным диабетом I или II типов [8, 9]. НБ, обусловленная постгерпетической невралгией (ПГН), развивается у 20–45% пациентов >50 лет, перенесших острую герпес-вирусную 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% больных [9], при рассеянном склерозе – у 14–23% больных [12]. После спинальной травмы появление НБ отмечается у 70% [11]. Центральная постинсультная боль (ЦПБ) развивается у 8% пациентов, перенесших инсульт. Кроме того, у этих же больных в 1,5% случаев отмечается периферическая НБ вследствие моно- и полиневропатий [13].

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 полиневропатией (ДПН), ПГН и тригеминальной невралгией (ТГН), туннельными синдромами, радикулопатией [6, 14].

2. Патофизиология невропатической боли

Патофизиологической основой невропатических болей являются нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [15, 16]. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов в клеточной мембране, появляются новые нетипичные рецепторы и зоны эктопической генерации импульсов, возникает избыточная чувствительность к механическим воздействиям. Создаются условия для перекрестного возбуждения нейронов ганглия заднего корешка, их контактов с симпатическими автономными волокнами. Все перечисленное изменяет характер передаваемого сигнала. Усиленная периферическая импульсация нарушает работу и структур ЦНС: происходит сенситизация ноцицептивных нейронов спинного мозга, таламуса, соматосенсорной коры, гибель тормозных интернейронов, иницируются неадаптивные нейропластические процессы, приводящие к формированию межнейронных контактов тактильных и ноцицептивных афферентов, повышается активность синаптической передачи. В этих условиях происходит формирование особого болевого симптомокомплекса [16–18].

3. Этиология невропатической боли и коды по МКБ-10

Этиология НБ гетерогенна. Причинами поражения периферической нервной системы, приводящими к развитию НБ, могут быть метаболические нарушения, интоксикации, аутоиммунное воспаление, травмы, механическое сдавление нервов и корешков спинного мозга и др. Центральная НБ возникает вследствие поражения ствола головного мозга, зрительных бугров, соматосенсорной коры при инсультах, опухолях и травмах головного и спинного мозга, она может сопровождать такие заболевания, как сирингомиелия, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др. [19]. Классификация причин НБ представлена в Приложении 2.

В МКБ-10 неврологические заболевания, ведущим проявлением которых является НБ, представлены ограниченно: это невралгия тройничного нерва (G50.0), синдром фантома конечности с болью (G54.6), невралгия после опоясывающего лишая (G53.0) и эритромелалгия (I73.8.). В том случае, когда развитие НБ связано с поражением структур нервной системы, вызванной другим заболеванием, на первом месте должен идти шифр диагноза этой болезни (например, M05.8 – серопозитивный ревматоидный артрит или E10.4 – сахарный диабет с неврологическими осложнениями). Затем следует указывать код конкретного поражения структур нервной системы, например, из раз-

дела «Поражения отдельных нервов, нервных корешков и сплетений» (G50-G59) и «Полиневропатии и другие поражения периферической нервной системы» (G60-G64). Далее диагноз дополняется кодом из особого раздела «Симптомы, признаки, а также клинические и лабораторные изменения, не классифицированные в других рубриках», где содержатся коды острой (R52.0) и хронической (постоянная некупирующаяся боль, R52.1), другая постоянная боль (R52.2), другая неклассифицированная боль (R52.9), но не для НБ [20]. Следует отметить, что МКБ-11, которая готовится к выходу в ближайшее время, будет содержать более широкий раздел, посвященный хронической НБ. Критерии диагноза, классификация и варианты кодирования по МКБ-11 представлены в Приложении 3. Однако до принятия новой редакции МКБ кодировка диагноза должна проводиться по МКБ-10.

4. Клинические проявления невропатической боли

4.1. Симптомы невропатической боли

Болевой синдром при НБ часто протекает вместе с чувствительными, локальными автономными и двигательными нарушениями разной степени выраженности и может развиваться и сохраняться при отсутствии явного болевого раздражителя. Для НБ характерны различные расстройства поверхностной чувствительности (рис. 1), среди которых выделяют **позитивные и негативные сенсорные симптомы**.

К позитивным симптомам (симптомы патологического усиления, изменения качества ощущений; «симптомы раздражения»; симптомы «+») НБ относятся:

- **аллодиния** – возникновение болевого ощущения при воздействии неболевых раздражителей, которые могут быть контактными (тактильная/механическая или температурная аллодиния), вызванными движением (двигательная (кинезиогенная) аллодиния);
- **гипералгезия** – повышенная чувствительность к болевым стимулам: интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны иннервации поврежденного участка нервной системы (первичная гипералгезия) либо соседних и даже отдаленных зон (вторичная гипералгезия);
- **гиперестезия** – повышенная чувствительность к раз-

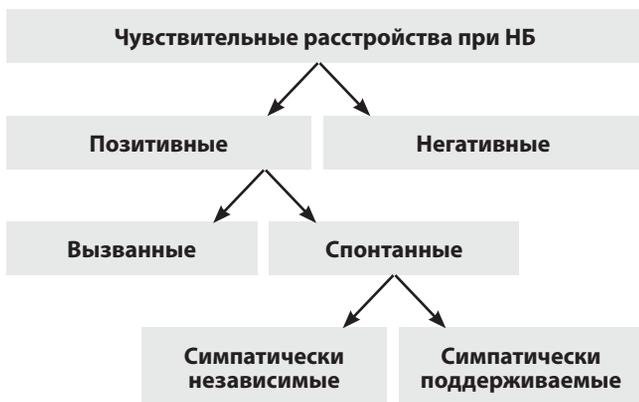


Рис. 1. Сенсорные расстройства, характерные для НБ
Fig. 1. Sensory symptoms typical for neuropathic pain

- личным стимулам (тактильным, тепловым, холодным), не адекватная вызвавшему их раздражителю;
- **гиперпатия** – усиленное или измененное ощущение с эмоционально неприятным оттенком, которое может продолжаться после прекращения нанесения болевого, тактильного или температурного раздражения. При этом порог чувствительности может быть повышен;
- **дизестезия** – аномальное, неприятное (в отличие от парестезии) сенсорное ощущение, самопроизвольное или спровоцированное;
- **парестезия** – спонтанное или вызванное легким тактильным, термическим раздражением, движением ощущение в виде покалывания, ползания мурашек, сдавливания, стягивания в каком-либо участке тела;
- **спонтанная боль** – боль, возникающая без какого-либо внешнего воздействия;

К негативным симптомам (симптомы снижения чувствительности; «симптомы выпадения»; симптомы «-») НБ относятся:

- **гипоалгезия, аналгезия** – частичная или полная утрата болевой чувствительности;
- **гипоестезия, анестезия** – частичное или полное нарушение отдельных или нескольких видов чувствительности (тактильной, температурной, проприоцептивной, вибрационной).

НБ может быть **спонтанной** (стимулонезависимой) или **индуцированной** (вызванной, стимулозависимой). Возникновение спонтанных и стимулозависимых болей связано с разными механизмами изменения возбудимости, передачи болевого стимула и торможения возбуждения в ноцицептивной системе. Спонтанная и индуцированная боль могут иметь различный характер: спонтанная боль может быть жгучей, холодящей, простреливающей, колющей, в виде электрических разрядов и др. Индуцированная НБ обычно проявляется аллодинией, гипералгезией, гиперпатией. Гипералгезия и аллодиния, как правило, присутствуют вместе. Аллодиния обычно вызывается механическими и термическими стимулами. Механическая аллодиния делится на динамическую и статическую. Динамическая механическая аллодиния вызывается легким прикосновением к коже («кисточковая» аллодиния); статическая механическая аллодиния вызывается устойчивым слабым давлением на кожу. При термической аллодинии температурный стимул, холод или тепло, воспринимаются как болезненные [19–22].

По отношению к степени вовлечения симпатической нервной системы спонтанные боли можно разделить на **симпатически независимые** и **симпатически поддерживаемые**. Симпатически независимая боль связана с первичной активацией ноцицепторов в результате повреждения периферического нерва, она исчезает или значительно регрессирует после блокады местным анестетиком поврежденного периферического нерва или участка кожи в зоне его иннервации. Симпатически поддерживаемая боль встречается у больных с КРБС и обусловлена повышением чувствительности рецепторов периферических нервов к адреналину и прорастанием автономных волокон в ганглии задних корешков спинного мозга. Она, как правило, носит жгучий характер. Симпатически поддерживаемая боль и гипералгезия могут сочетаться с изменением кровотока, терморегуляции и потоотделения, двигательными расстройствами, тро-

фическими изменениями кожи, ее придатков, подкожных тканей, фасций и костей [19, 21].

4.2. Симптомы периферической невропатической боли

При периферической НБ (ПНБ) характер и интенсивность болевого синдрома чаще всего зависит от остроты и причины патологического процесса, морфологического типа пораженных волокон, хотя прямой и устойчивой зависимости нет. Типичными жалобами являются покалывание и «онемение» чаще в дистальных отделах конечностей. У больных могут возникать также резкие, стреляющие (ланцинирующие), пульсирующие и жгучие (каузалгические) боли. У части пациентов отмечаются аллодиния, гиперестезия и другие позитивные признаки НБ. Из негативных симптомов может возникать болевая и температурная гипоестезия. Сухожильные рефлексы чаще снижаются, а мышечная слабость и гипотрофия ограничиваются мышцами, иннервируемыми пораженными корешками спинного мозга, периферическими нервами [23, 24].

4.3. Симптомы центральной невропатической боли

Центральная НБ (ЦНБ) возникает в результате поражения соматосенсорных структур спинного и головного мозга, связанных с передачей и восприятием тактильной, проприоцептивной, температурной и болевой чувствительности. Региональное распределение ЦНБ различно и связано с локализацией повреждения. Характерно полное, частичное или даже субклиническое (выявляемое при инструментальных исследованиях) нарушение соматосенсорной чувствительности. Нарушения глубокой чувствительности (проприоцептивной и вибрационной) выявляются реже, чем при ПНБ. При ЦНБ наблюдается широкий спектр болевых ощущений, которые описываются пациентами как жгучие, ноющие, «колющие», «стреляющие», «сжимающие», пульсирующие, иногда в виде плохо определяемого чувства «дискомфорта». Наиболее частыми качественными характеристиками чувствительных расстройств являются ощущения жжения, покалывания, прострелов. Нередко ЦНБ сопровождается гиперпатией, дизестезией, аллодинией. Боль может ощущаться как глубокая или поверхностная, варьируя по интенсивности от легкой до непереносимой. В части случаев боль в покое отсутствует, но легко провоцируется движением, внезапным звуком или ярким светом. Большинство больных отмечает снижение боли при полном покое и исчезновение её во время сна [25–28].

4.4. Особенности невропатической боли при различных заболеваниях

Особенности НБ при основных заболеваниях, её вызывающих, представлены в Приложении 4.

4.5. Расстройства, сопровождающие невропатическую боль

Для НБ весьма характерны коморбидные расстройства, в частности нарушения сна, эмоциональные и аффективные расстройства в виде тревоги и депрессии. Нарушения сна встречаются у 42–88%, депрессия – у 34–60%, тревога – у 25–30% больных, страдающих НБ. Именно эти расстройства в большой степени определяют значительное снижение качества жизни при хронической боли. Известно, что между болью, сном и настроением существуют

сложные взаимодействия, нередко эти коморбидные состояния могут усиливать друг друга [29, 30], что необходимо учитывать при назначении лечения.

5. Диагностика невропатической боли

5.1. Общие принципы диагностики

Диагностика НБ проводится с помощью клинического исследования. Его диагностическая ценность наиболее высока (*сила рекомендаций А*) [22]. Дополнительно возможно применение специальных опросников и шкал для верификации и количественной оценки НБ. Электронейромиография (ЭНМГ), исследование соматосенсорных вызванных потенциалов головного и спинного мозга, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография и другие инструментальные методы являются в данном случае вспомогательными. Они позволяют определить характер, локализацию и выраженность поражения нервной системы, но не подтвердить или опровергнуть наличие НБ [19, 22, 32].

Целью обследования пациента с НБ, как и с любым болевым синдромом, является уточнение характера боли, т.е. является ли боль ноцицептивной, невропатической, дисфункциональной/психогенной или сочетанной, а также определение вызвавшего НБ заболевания, что принципиально важно для оптимизации терапии. Важно уточнение локализации болевых ощущений, выявление нескольких источников боли, как основного, так и дополнительных при их наличии. Как и при любой другой острой или хронической боли, при НБ необходимо оценить качественные и количественные её характеристики: интенсивность, «рисунок» боли (описание болевых и сенсорных ощущений пациентом), а также эмоционально-аффективную составляющую этих ощущений (т.е. насколько боль неприятна и непереносима). Помимо этого, следует оценивать длительность болевого синдрома, флуктуации боли и сенсорных нарушений во времени, уточнять факторы, приводящие к усилению и ослаблению боли. При осмотре пациента также необходимо оценивать наличие признаков болевого поведения, «катастрофизации» боли, присутствие коморбидных болей или существующих независимых эмоционально-аффективных расстройств, обусловленных болью нарушений сна, степень социальной дезадаптации [19, 31, 32].

5.2 Опросники и шкалы для диагностики и оценки интенсивности невропатической боли

Помимо традиционной клинической оценки, наиболее простым и доступным способом предположить НБ, является использование шкал и опросников для диагностики, например скринингового опросника НБ (Neuropathic Pain Screening Questionnaire – ID Pain), Лидсской шкалы оценки НБ (the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS), опросника НБ (Neuropathic Pain Questionnaire – NPQ) и др. [33]. Однако русскоязычную лингвистическую адаптацию и валидацию прошли только две шкалы: диагностический опросник невропатической боли DN4 (от фр. la douleur neuropathique (DN) – невропатическая боль) и опросник painDETECT (от англ. обнаружение боли) (см. Приложения 5 и 6), поэтому в практической работе рекомендуется использовать именно их.

Диагностический опросник невропатической боли DN4. Опросник состоит из двух блоков: первый блок из 7 вопросов заполняется на основании опроса пациента, второй блок из 3 вопросов – на основании клинического осмотра. Первый блок позволяет оценить позитивные сенсорные симптомы. Второй блок дает возможность врачу выявить аллодинию и негативные сенсорные симптомы. В том случае, если сумма баллов составляет >4 , это означает высокую вероятность наличия у пациента НБ. Валидность опросника DN4 подтверждена соответствующим исследованием. Он правильно идентифицирует НБ у 86% пациентов, а также обладает высоким уровнем чувствительности (82,9%) и специфичности (89,9%) [34].

Опросник painDETECT. Опросник предназначен для заполнения пациентом (при последующем подсчете баллов врачом) и объединяет в себе схему распределения болевых расстройств в виде картинку, визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) и опросник, направленный на выявление спонтанных и вызванных симптомов НБ. Также при помощи рисунка оценивается характер течения боли: постоянный, приступообразный, постоянный с приступами и т.д. Если сумма баллов согласно опроснику составляет от 19 до 38, то результат тестирования считается положительным, т.е. существует высокая вероятность наличия у пациента НБ. При сумме баллов от 0 до 12 результат тестирования считается отрицательным, при сумме баллов от 13 до 18 результат следует рассматривать как неопределенный. Опросник наиболее полно отражает все возможные параметры боли и позволяет наглядно отслеживать картину болевого синдрома в динамике, например на фоне терапии. Прогностическая точность данного вопросника равна 83%, его чувствительность – 85%, а специфичность – 80% [35].

Необходимо подчеркнуть, что ни один из перечисленных опросников не подменяет детального клинического осмотра пациента. Диагностическая ценность опросников – средняя (*сила рекомендаций B*) [22].

Оценка интенсивности боли. Для оценки степени тяжести болевого синдрома при НБ, также как и при других типах боли, целесообразно использовать шкалы интенсивности боли: ВАШ, цифровую рейтинговую шкалу или балльную шкалу Ликерта (каждый пункт шкалы имеет вербальный дескриптор, например: нет боли, умеренная боль, максимально интенсивная боль и т.д.). Применение данных шкал может быть также оправданным при оценке боли в динамике. Диагностическая ценность ВАШ – высокая (*сила рекомендаций A*) [22].

Для более углубленного обследования пациента могут быть полезными такие инструменты, как опросник болевого поведения, шкала катастрофизации боли, опросник Роланда-Морриса, опросники на выявление депрессии и тревоги, Мак-Гилловский болевой опросник и др. [31].

5.3. Клиническое обследование

Сбор анамнеза имеет чрезвычайно важен, особенно для индивидуализированной оценки качественных характеристик боли, позволяющих не только заподозрить НБ, но и диагностировать причину ее появления. Необходимо предложить больному как можно подробнее описать свои болевые ощущения. Также следует выяснить лока-

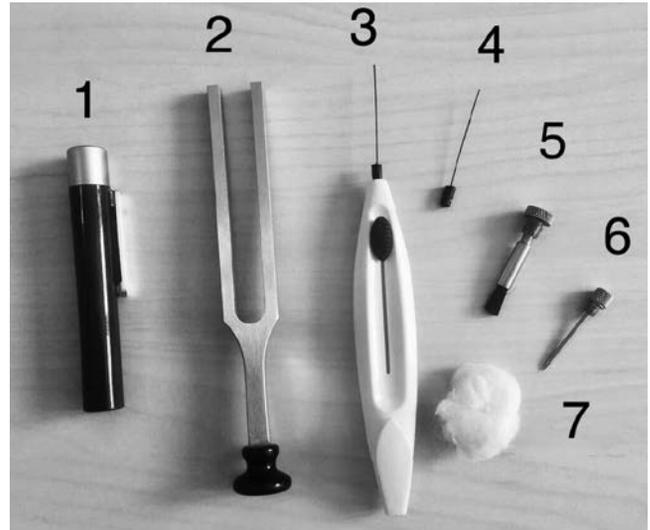


Рис. 2. Набор инструментов для диагностики сенсорных расстройств: терморучка (1), камертон 128 Гц (2), монофилament 10 г с дополнительной струной (3, 4), кисточка (5), игла (6), кусочек ваты (7)

Fig. 2. A set of tools for the diagnosis of sensory symptoms: a thermo-pen (1), a tuning fork (128 Hz) (2), a monofilament 10 g with an additional string (3, 4), a brush (5), a needle (6), a piece of cotton wool (7)

лизацию боли, ее распространенность, интенсивность и длительность. Кроме того, подробный расспрос позволит выделить спонтанные и вызванные компоненты болевого синдрома, такие как дизестезия и парестезия, аллодиния и др. Следует учесть, что пациенты не всегда могут полно и точно описать свои болевые ощущения. В этом случае врач должен помочь пациенту подобрать те слова, которые наиболее полно и четко описывают его боль [2, 19, 21, 22, 32].

Клиническое обследование пациентов с подозрением на НБ должно в обязательном порядке включать углубленное исследование чувствительности с четким выделением позитивных (симптом «+») и негативных (симптом «-») сенсорных симптомов (см. раздел 4.1.). Для исследования чувствительности используют специальные инструменты (рис. 2).

Тактильную чувствительность лучше всего оценивать с помощью кусочка ваты, кисточки или монофиламента, *чувствительность к уколу* – с помощью тупой иглы или зубочистки. Для проверки *температурной чувствительности* используют теплые и холодные предметы, для более точной её оценки применяют резино-металлические или металло-пластмассовые терморучки, пробирки с горячей и холодной водой (45/20 °C). Исследование *вибрационной, проприоцептивной чувствительности, глубокие и поверхностные рефлексы* оцениваются стандартными способами.

Полезно вести детальную регистрацию всех сенсорных нарушений, например, в виде их изображения на схеме тела человека, дающую возможность осуществлять сравнения при повторных обследованиях. Схему болевых и сенсорных нарушений можно также отметить маркером на коже больного при его согласии и за-



Рис. 3. Исследование с помощью альгометра
Fig. 3. Examination using algometer



Рис. 4. Исследование с помощью вибротестера
Fig. 4. Examination using vibrotester

тем сфотографировать для дальнейшего наблюдения и оценки [19, 21].

Существуют и более современные, но и более дорогостоящие методы оценки чувствительности с помощью различных приборов. *Альгометры* (рис. 3), как обычные, так и аналоговые, используют для исследования болевой чувствительности на тупое давление. Они позволяют обнаружить и количественно охарактеризовать механическую аллодинию, статическую гипералгезию, триггерные и тендерные точки.

Вибротестеры (рис. 4) предназначены для измерения порогов вибротактильной чувствительности на кончиках пальцев рук и ног и используются для диагностики полиневропатий различного генеза [31, 32].

Метод *количественного сенсорного тестирования* (КСТ) – аппаратный метод, позволяющий объективизировать боль и чувствительные расстройства посредством оценки функций различных типов афферентных волокон (А β , А δ и С волокон), не является самостоятельным методом диагностики и рекомендуется к использованию только совместно с неврологическим обследованием [2, 31, 32].

5.4. Дополнительные методы обследования и объективизации повреждения соматосенсорной нервной системы

Стандартные электрофизиологические исследования. Применение стандартных электрофизиологических методов (скорость проведения возбуждения по сенсорным

и двигательным волокнам нервов и вызванные соматосенсорные потенциалы) являются полезным средством выявления, определения локализации и количественной оценки повреждений периферических и центральных участков сенсорных путей (*диагностическая ценность ЭНМГ при периферической НБ – высокая, сила рекомендаций А*) [22]. Однако, ЭНМГ непригодна для оценки состояния тонких волокон, которые поражаются у существенной части больных с периферической НБ. В этом случае можно прибегнуть к *корнеальной конфокальной микроскопии роговицы* – методу, который позволяет количественно оценить степень повреждения тонких нервных волокон [35]. Другая возможность оценить состояние тонких волокон – провести *биопсию кожи* с целью оценки эпидермальной иннервации [36]. Более точно определить место повреждения или сдавления нерва позволяет *ультразвуковое исследование нерва* [37]. Как было отмечено выше, перечисленные исследования не могут быть использованы для оценки характера и интенсивности боли.

С помощью МРТ в ряде случаев удастся подтвердить структурные повреждения нервов, например при синдроме запястного канала, при ЦНБ – определить локализацию и характер патологии ЦНС, что может быть полезным для объективизации повреждения соматосенсорной нервной системы.

Такие методы, как *потенциалы, вызываемые лазером, микронейрография, ноцицептивные флексорные рефлексы*, в силу ограниченной доступности и неоднозначной трактовки результатов не нашли широкого применения в рутинной клинической практике [22].

Позитронная эмиссионная томография и функциональная магнитно-резонансная томография – это методы оценки церебрального кровотока или метаболических изменений, отражающих местную синаптическую активность в определенных областях головного мозга. В настоящее время эти методы в силу их ограниченной доступности для широкой клинической практики и неоднозначной трактовки результатов, используются лишь в научных исследованиях [22].

5.5. Алгоритм диагностики невропатической боли

С целью облегчения диагностики НБ в помощь практическому врачу были разработаны критерии НБ на основе «вероятного», «возможного» и «достоверного» диагноза. В 2016 г. данные критерии были модифицированы [38, 39].

Алгоритм использования данных критериев состоит из нескольких шагов (рис. 5).

При обращении пациента с болью чрезвычайно важное значение имеет уточнение качественных характеристик боли, позволяющих не только заподозрить невропатический тип боли, но, зачастую и заболевание, явившееся её причиной. Необходимо предложить больному как можно подробнее описать свои болевые ощущения. Пациенты могут описывать свои болевые ощущения самыми различными словами, такими как: неприятные, колющие, кинжальные, жгучие, ошпаривающие, ноющие, как от удара электрическим током или глубокие мучительные боли. Для ряда состояний характерна аллодиния,

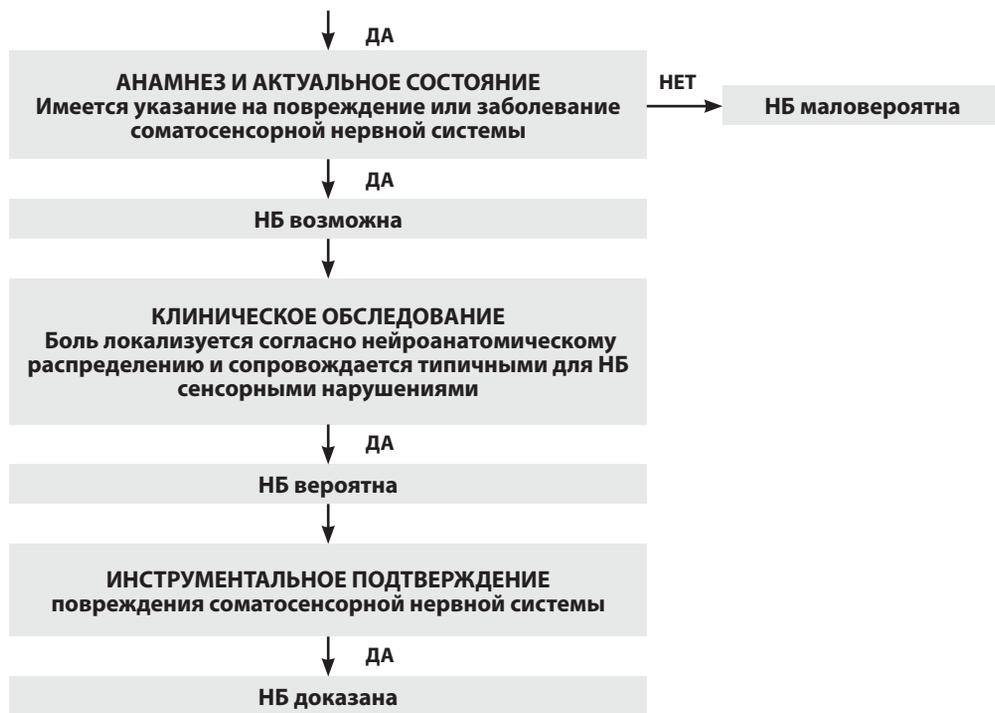


Рис. 5. Практическое использование диагностических критериев НБ [38, 39]

Fig. 5. Practical use of diagnostic criteria for neuropathic pain [38, 39]

вызванная прикосновением холодных предметов. В этом случае боль будет описываться как холодная, влажная, ледяная или даже такими парадоксальными словами, как жгуче-ледяная или жгуче-теплая. У части пациентов боль может носить пароксизмальный характер и восприниматься как колющие или стреляющие боли. Не всегда пациенты могут полно и точно описать свои болевые ощущения. В этом случае врачу необходимо помочь пациенту подобрать те слова, которые наиболее полно и четко описывают его боль [2].

При сборе анамнеза следует искать признаки заболевания или повреждения соматосенсорной нервной системы (например, эпизод острого опоясывающего герпеса, наличие травматического повреждения нерва или сахарного диабета и т.д.). Следует учитывать, что разница по времени между повреждением/заболеванием соматосенсорной нервной системы и возникновением боли может быть значительной, но чем ближе они по времени, тем больше вероятность наличия НБ. Обычно НБ возникает сразу или в течение нескольких недель от момента возникновения заболевания или повреждения соматосенсорной нервной системы, иногда боль отсрочена на месяцы (например, после инсульта) или даже годы (диабетическая полиневропатия). В ряде случаев боль и сенсорные нарушения могут быть первым и, нередко, основным проявлением заболевания (например, полиневропатия, тригеминальная невралгия).

В качестве второго шага следует определить, локализуется ли боль в нейроанатомической зоне. Например, при периферической НБ боль и другие сенсорные нарушения должны соответствовать зоне иннервации соответствующим

нервов, сплетений и корешков. Затем, необходимо установить взаимосвязь между анамнезом заболевания, вызвавшего НБ, локализацией и нейроанатомическим распределением самой боли и сенсорных расстройств. Если два перечисленных критерия имеются в наличии, то в качестве рабочей гипотезы принимается возможность наличия у пациента НБ. Следующим шагом, осуществляемым в рамках клинического осмотра, необходимо подтвердить или опровергнуть наличие позитивных и негативных сенсорных симптомов. Если имеются два перечисленных критерия, можно с высокой долей вероятности говорить о наличии у больного НБ. И, наконец, для диагноза основного заболевания следует объективно подтвердить поражение соматосенсорной нервной системы (с помощью ЭНМГ, исследования соматосенсорных вызванных потенциалов, рентгеновской компьютерной или магнитно-резонансной томографии и др.). По мнению разработчиков алгоритма, предложенные критерии диагностики позволяют значительно сузить круг пациентов, имеющих строго подтвержденный синдромальный диагноз НБ [38, 39].

6. Терапия невропатической боли

6.1. Принципы и подходы к терапии

Лечение пациентов с НБ должно быть комплексным и индивидуализированным. Необходимо учитывать возможную многокомпонентность болевого синдрома – наличие его индивидуальных составляющих (ноцицептивного, невропатического, дисфункционального/психогенного компонентов) будет определять тактику лечения конкретного пациента [2].

В рамках комплексной терапии НБ могут использоваться следующие методы:

- терапия основного заболевания;
- фармакотерапия болевого синдрома;
- немедикаментозные методы лечения боли;
- малоинвазивные и хирургические методы терапии боли;
- терапия сопутствующих боли расстройств.

Фармакотерапия является базисом лечения больных с НБ и должна учитывать следующие положения:

- Необходимость формирования адекватных ожиданий пациента от лечения
- Старт терапии с более низких доз с плавной титрацией до средних и максимальных с учетом переносимости
- Прогнозирование и мониторинг нежелательных явлений (НЯ) терапии
- Достаточная длительность терапии
- Непрерывность и комплексность лечения

Более детально принципы и подходы к терапии НБ изложены в Приложении 7.

6.2. Фармакотерапия невропатической боли, основанная на доказательствах

Фармакотерапия НБ предполагает широкий выбор лекарственных средств. Их эффективность и безопасность для лечения НБ у взрослых была проанализирована в ряде метаанализов и систематических обзоров [40–50]. Выделяют 5 групп препаратов, обладающих доказанной эффективностью. К первой линии терапии НБ относятся **антидепрессанты** – как трициклические (ТЦА), так и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), **антиконвульсанты** (габапентин, прегабалин, карбамазепин – только при ТГН) (*сила рекомендаций А*), ко второй и третьей – **опиоидные анальгетики** (трамадол, тапентадол, оксикодон, морфин), **препараты для местного применения** (с 5% лидокаином или 8% капсаицином), **ботулинический токсин типа А** (в виде подкожных инъекций) (*сила рекомендаций В*).

Краткий обзор препаратов для фармакотерапии, основанной на доказательствах, представлен в Приложении 8.

6.2.1. Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты. Анальгетическое действие ТЦА развивается независимо от их антидепрессивного эффекта и обусловлено в первую очередь ингибированием обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина, вследствие чего происходит модуляция нисходящих антиноцицептивных влияний. Дополнительно эти препараты блокируют Na^+ -каналы, подавляя процессы периферической сенситизации, а воздействием на NMDA-рецепторы объясняют их способность подавлять центральную сенситизацию на уровне спиноталамического тракта и заднего рога спинного мозга. Недостатком ТЦА является широкий спектр НЯ, который связан с их воздействием на гистаминовые, мускариновые и альфа-адренергические рецепторы [51, 52].

ТЦА исследованы у больных с ДПН, ПГН, ТГН, фантомной болью, при НБ, обусловленной оперативными вмешательствами, травмой, онкологическим заболеванием и др. (*сила рекомендаций А, класс доказательности II*) [40, 41]. НБ (ПГН, болевые полиневропатии – ПНП, в том числе диабетическая, посттравматическая невро-

патия, хроническая боль у онкологических больных) внесена в качестве показания в ряд российских инструкций по медицинскому применению этих препаратов [53].

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Механизм действия ИОЗСН сходен с таковым у ТЦА и обусловлен ингибированием обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина. Эти препараты также являются слабыми ингибиторами обратного захвата дофамина, но не обладают значимым сродством к гистаминовым, мускариновым и альфа-адренорецепторам, что обеспечивает их лучший профиль безопасности по сравнению с ТЦА [52].

Среди препаратов этой группы эффективность в отношении НБ в наибольшей степени доказана для **дулоксетина** и **венлафаксина** (*сила рекомендаций А, класс доказательности I*). Дулоксетин показал свой терапевтический потенциал при болевой ДПН, центральной постинсультной боли и боли вследствие повреждения спинного мозга. Венлафаксин доказал свою эффективность в лечении болевых форм ДПН и ПНП [40, 42, 43]. Дулоксетин зарегистрирован в РФ, в т.ч. для лечения болевой диабетической полиневропатии, венлафаксин – только для лечения депрессии [53].

6.2.2. Антиконвульсанты

Габапентин и прегабалин зачастую объединяют единым термином «габапентиноиды» или «лиганды альфа-2 дельта субъединицы Ca^{2+} каналов». Основным механизмом их действия связывают со способностью снижать ток ионов Ca^{2+} в гипервозбужденном нейроне, что приводит к уменьшению выброса возбуждающих медиаторов (глутамата, кокальцигенина и субстанции Р) и к торможению болевого импульса на уровне задних рогов спинного мозга. Другие механизмы действия этих препаратов, способствующие анальгезии, – ингибирование NMDA-рецепторов, снижение экспрессии и нарушение фосфорилирования кальмодулин-киназы II в спинном мозге, а также снижение пресинаптического выброса ГАМК в голубом пятне (*locus coeruleus*), что в свою очередь способствует выбросу норадреналина на супраспинальном уровне и усилению нисходящих ингибирующих влияний на нейроны спинного мозга [54].

Эффективность габапентина и прегабалина доказана при ДПН и ПГН, ТГН, НБ вызванной онкологическим заболеванием и его лечением, фантомной боли, НБ после спинальной травмы, при радикулопатии, синдроме запястного канала (СЗК), ВИЧ-ассоциированной невропатии и др. [40, 44, 45] (*сила рекомендаций А, класс доказательности I*). Габапентиноиды, согласно российской инструкции, показаны для лечения НБ у взрослых старше 18 лет [53].

В отличие от габапентина, прегабалин имеет линейную фармакокинетику, что обеспечивает предсказуемость изменений концентрации препарата в плазме крови при увеличении или уменьшении дозы. Прегабалин быстрее всасывается в кровь и обладает более высокой биодоступностью (90%) по сравнению с габапентином (33–66%) [55].

Карбамазепин относится к противосудорожным препаратам первого поколения и по химическому строению близок к ТЦА. Предполагаемый механизм действия это-

го препарата – блокада Na^+ каналов преимущественно периферических нервов [56]. Карбамазепин имеет доказанную эффективность только при ТГН (*сила рекомендаций для ТГН – А, для НБ – С, класс доказательности I*). Данные по его эффективности при других типах НБ ограничены, что связано с небольшим количеством проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [40, 45].

6.2.3. Препараты для местного применения

Пластырь с 8% капсаицином относится к группе препаратов с местно раздражающим и анальгезирующим действием. Пластырь содержит 179 мг в 280 см^2 (8,0%) капсаицина (размер пластыря 14x20 см) в комплекте с очищающим гелем. Капсаицин (природный или синтетический экстракт красного жгучего перца) – высоко-селективный агонист ванилоидных рецепторов с транзиторным рецепторным потенциалом I типа (TRPV1). Капсаицин в высокой концентрации при нанесении на кожу вызывает угнетение функции TRPV1, которое обеспечивает снижение чувствительности аксонов тонких нервных волокон к болевому, температурным и химическим стимулам, и подавление спонтанной активности ноцицептивных нейронов, благодаря чему достигается обезболивающее действие.

Этот процесс является обратимым, через несколько месяцев чувствительность восстанавливается, что, в свою очередь, приводит к возобновлению боли [57].

Согласно инструкции, пластырь с 8% капсаицином показан для лечения периферической НБ у взрослых пациентов в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами [53]. Доказательства эффективности получены у больных с ПГН и периферическими невропатиями: ДПН, посттравматической, алкогольной, ВИЧ-ассоциированной и др. (*сила рекомендаций С, класс доказательности I*) [40, 46, 47].

Пластырь с 5% лидокаином выпускается в виде трансдермальной терапевтической системы и зарегистрирован в России для лечения болевого синдрома при ПГН. Считается, что лидокаин блокирует натриевые каналы кожи, стабилизируя мембрану нейронов и блокируя передачу болевых импульсов [57]. В ряде РКИ показана эффективность местного применения 5% лидокаина при ПГН, а также при болевой форме ДПН (*сила рекомендаций для ПГН – А, для НБ – С, класс доказательности II*) [40]. Большинство исследований пластыря с лидокаином были краткосрочными, длительностью менее 3-х недель, при этом более длительные исследования показали противоречивые результаты [40, 57].

6.2.4. Ботулинический токсин типа А

Ботулинический токсин типа А относится к группе периферических миорелаксантов. Механизм его обезболивающего действия связан со способностью подавлять экспрессию ванилоидных рецепторов (TRPV1), расположенных на поверхности периферических ноцицепторов и отвечающих за возникновение и поддержание гипералгезии вследствие нейрогенного воспаления. Обсуждается также центральный механизм действия препарата [40, 58, 59].

Показана эффективность повторных (начиная со 2-й инъекции с интервалом в 12 недель) подкожных инъек-

ций ботулинического токсина типа А в дозе 50–200 ЕД при ДПН, ПГН и ТГН (*сила рекомендаций С, класс доказательности II*) [40, 58, 59]. В России препарат для лечения НБ не зарегистрирован [53].

6.2.5. Слабые опиоиды

Трамадол – слабый агонист мю-опиоидных рецепторов со свойствами ИОЗСН. Выпускается в виде монопрепарата или в комбинации с парацетамолом. Эффективность трамадола доказана при ПГН, болевой форме ДПН и ПНП, НБ вследствие повреждения спинного мозга (*сила рекомендаций С, класс доказательности II*) [40, 48]. Показан при болевом синдроме средней и высокой интенсивности.

6.2.6. Сильные опиоиды

Опиоиды отнесены к третьей линии терапии НБ, так как при длительном применении возникает риск зависимости и широкий спектр НЯ, включающих инсомнию, запоры, избыточную седатацию, нарушение дыхания, когнитивные нарушения, изменения со стороны эндокринной и иммунной систем. Анальгетический эффект этих препаратов реализуется через активацию рецепторов эндорфиновой системы [40, 51].

Танентадол относится к группе сильных опиоидных анальгетиков, однако его механизм действия обусловлен связыванием не только с мю-опиоидными, но и норadrenergическими рецепторами, что наряду с высоким анальгетическим потенциалом обеспечивает снижение риска наркотической зависимости. При НБ исследования ограничены болевой формой ДПН (*сила рекомендаций С, класс доказательности III*) [60, 61]. Показан при болевом синдроме средней и высокой интенсивности, требующем применения опиоидов.

Оксикодон замедленного высвобождения и **морфин** исследованы при периферической НБ (болевая форма ДПН и ПГН) (*сила рекомендаций С, класс доказательности II*) [40, 49, 50]. В РФ оксикодон зарегистрирован в виде комбинированного препарата в таблетках пролонгированного действия, которые содержат оксикодона гидрохлорид и налоксон – антагонист опиоидных рецепторов, снижающий формирование зависимости и нивелирующий другие НЯ опиоидов. Морфин выпускается в таблетках пролонгированного действия и в капсулах с микрогранулами замедленного высвобождения, а с 2018 г. зарегистрирован морфин отечественного производства в таблетках быстрого высвобождения по 5 и 10 мг.

Применение опиоидов целесообразно только у больных с НБ, рефрактерной к терапии препаратами первой и второй линий при четком соблюдении принципов [62, 63], изложенных в Приложении 9.

6.2.7. Препараты с недоказанной эффективностью и доказано неэффективные

В систематических обзорах, оценивавших фармакотерапию НБ, был выделен ряд препаратов, результаты применения которых носят противоречивый характер. Среди антиконвульсантов это: окскарбазепин, ламотриджин, топирамат, лакосамид и зонисамид. Недостаточно доказательство эффективности при НБ для антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), антагонистов NMDA-рецепторов, низких доз капсаицина, клонидина (местно). Доказана

неэффективность леветирацетама и мексилетина, а каннабиноиды и вальпроаты неэффективны с высокой долей вероятности [40].

6.2.8. Комбинированная фармакотерапия

В ряде наблюдательных исследований, проходивших в разных странах мира, было показано, что эффективность монотерапии НБ в реальной практике составляет в лучшем случае 20–30% [5]. Вопрос о комбинированной терапии следует рассматривать, когда на фоне 3 месяцев монотерапии в эффективных дозах интенсивность боли снижается не больше чем на 30% или остается на уровне 5 баллов по 11-балльной ВАШ, а болевой синдром при этом приводит к значительному ухудшению качества жизни.

В ряде РКИ изучалась фармакотерапия НБ с использованием комбинаций ЛС, исследовали эффективность и безопасность совместного применения габапентиноидов с опиоидами, ТЦА и ИОЗСН, пластырем с лидокаином, витаминами группы В, а также ТЦА и опиоидов [40, 64, 65]. Исследования подтверждают, что комбинированная фармакотерапия НБ может привести к лучшему обезболивающему эффекту по сравнению с монотерапией (*сила рекомендаций С, класс доказательности III*), однако следует учитывать, что использование комбинаций сопряжено с большим количеством НЯ, неудобством, повышенным риском лекарственных взаимодействий и увеличением материальных затрат [64, 65]. В качестве рекомендуемых комбинаций рассматривается сочетание габапентина или прегабалина с антидепрессантами, лидокаином, трамадолом и сильными опиоидами. Не рекомендуется сочетание антидепрессантов и трамадола из-за опасности развития серотонинового синдрома. Выбор того или иного препарата в каждом индивидуальном случае будет определяться совокупностью различных факторов, включающих потенциальные риски НЯ, лекарственных взаимодействий, передозировки и злоупотребления, необходимость лечения коморбидных боли заболеваний, а также стоимость и доступность терапии [40, 64–66].

6.3. Дополнительные средства фармакотерапии и некоторые средства патогенетической терапии

6.3.1. Витамины группы В и их комплексы (тиамин, пиридоксин, цианкобаламин)

Витамины группы В давно и не без оснований считаются «нейротропными» за счет их способности влиять на различные процессы в нервной системе, а в последнее время все чаще обсуждаются их анальгетические свойства. В экспериментальных работах при НБ показана их способность уменьшать выраженность боли при ДПН, продемонстрирован синергизм с дексаметазоном и антиконвульсантами (карбамазепин, габапентин) в подавлении боли и тактильной аллодинии [67–69].

Результаты метаанализа 13 РКИ (n=741) показали, что применение **Витамина В1 (тиамина)** приводило к кратковременному уменьшению интенсивности боли, парестезий, улучшению температурной и вибрационной чувствительности при хорошей переносимости лечения у больных с ДПН и алкогольной ПНП [70]. Считается, что лучшей биодоступностью обладают жирорастворимая форма тиамина – бенфотиамин или модифицированная водорастворимая – тиамина дисульфид (суль-

бутиамин). Имеются данные о важной роли витамина В1 при сахарном диабете как потенциального средства для профилактики осложнений, в том числе невропатии [71]. **Витамин В6 (пиридоксин)** исследован в лечении боли при туннельных синдромах. Были проанализированы 14 исследований пиридоксина в лечении боли при СЗК: в 8 получен достоверный положительный результат, в остальных – эффект был либо недостоверен, либо отсутствовал; при этом ни одно из исследований не показало ухудшения симптоматики [70, 72]. Следует принимать во внимание токсичность больших доз пиридоксина, для лечения СЗК безопасной считается доза до 200 мг/сут. Учитывая, что боль при СЗК является сочетанием как минимум НБ и ноцицептивной боли, в его лечении витамин В6 рекомендуют комбинировать с НПВП [72]. В одном РКИ **витамин В12 (цианкобаламин)** был более эффективен, чем нортриптилин в лечении НБ при ДПН (достоверно уменьшалась интенсивность боли выраженность парестезий, ощущения жжения и зябкости) [73]. При выборе терапии следует принимать во внимание, что эффективность **комплекса высокодозных витаминов группы В** превосходит эффективность монотерапии одним из витаминов [74, 75].

Получены данные об эффективности витаминов группы В в комбинации с препаратами первой линии для лечения НБ. В РКИ с использованием комбинации *габапентина и комплекса витаминов группы В* у больных с НБ вследствие ДПН было показано, что данная комбинация столь же эффективна, как и монотерапия прегабалином в среднетерапевтической дозе (300 мг/сут), однако эффект достигался при использовании половины терапевтической дозы габапентина (900 мг/сут) [76]. Данное РКИ подтверждает экспериментальные данные о синергизме витаминов группы В с габапентином в лечении НБ. Кроме того, использование меньших доз антиконвульсантов, известных своими дозозависимыми побочными эффектами, открывает возможности для улучшения переносимости лечения [44, 45, 76]. Таким образом, витамины группы В, используемые в высоких дозах в виде комплекса, могут рассматриваться как средства дополнительной терапии, позволяющие усилить действие препаратов первой линии лечения периферической НБ (*класс доказательности III, сила рекомендаций B*) [70].

6.3.2. Альфа-липоевая (тиоктовая кислота, АЛК)

Альфа-липоевая (тиоктовая кислота, АЛК) относится к средствам патогенетической терапии основного заболевания – ДПН и алкогольной ПНП, хотя в ряде исследований показана эффективность АЛК, назначаемой в дозе 600 мг/сут внутривенно на 3 недели, для купирования НБ при этих патологиях (*класс доказательности II, сила рекомендаций A*) [75, 77–79].

АЛК является мощным естественным жирорастворимым антиоксидантом. Показано, что введение АЛК приводит к улучшению эндоневрального кровотока, снижению содержания фактора агрегации тромбоцитов, увеличению содержания оксида азота и активации синтеза белков теплового шока, повышению синтеза фактора роста нервов. АЛК улучшает как сосудистое обеспечение нервных волокон, так и их метаболизм [77, 80]. В ряде РКИ, как краткосрочных, так и длительных (до 4 лет) и последующих метаанализах, было показано, что применение АЛК при ДПН приводило к регрессу как позитивной (ощущение боли, жжения, онемения и парестезий), так и негативной

невропатической симптоматики (неврологического дефицита – снижение чувствительности всех модальностей, рефлексов на ногах и силы мышц ног), а также к улучшению показателей ЭНМГ и КСТ [78, 79, 81, 82]. Показано, что эффективность в купировании боли при в/в терапии выше, чем при пероральной [78, 79].

В ряде исследований сравнивали эффективность АЛК как в виде монотерапии, так и комбинаций с препаратами первой линии терапии НБ. В сравнительном РКИ оценивалась эффективность прегабалина, карбамазепина и АЛК у больных с ДПН в течение 21 месяца терапии. Несмотря на преимущества прегабалина, АЛК и карбамазепин приводили к достоверному уменьшению интенсивности НБ жгучего характера к концу курса лечения [83]. В другом 12-ти недельном РКИ сравнивалась эффективность комбинации АЛК, метилкобаламина и прегабалина и монотерапии прегабалином у больных с НБ, вызванной ДПН. Хотя разница между группами в отношении интенсивности боли не достигала статистической значимости, оценка по шкале общего клинического впечатления достоверно отличалась в лучшую сторону при использовании комбинированной терапии с АЛК [82].

6.3.3. Ацетил-L-карнитин

Ацетил-L-карнитин – препарат, улучшающий транспорт ненасыщенных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий, что приводит к увеличению выработки АТФ и улучшению энергообеспечения жизнедеятельности клеток. В нескольких РКИ и метаанализе показана способность препарата уменьшать НБ при ПНП [135].

6.4. Терапия коморбидных боли расстройств

Тревога, депрессия и нарушения сна, обусловленные наличием хронической НБ, значительно снижают качество жизни пациентов, поэтому требуют отдельного внимания и лечения [84, 85]. В том случае, если хроническая НБ сопровождается депрессией, целесообразно начать терапию антидепрессантом из ряда препаратов первой линии (ТЦА, дулоксетин, венлафаксин), при наличии тревоги – антиконвульсантом с противотревожным действием (габапентин, прегабалин, карбамазепин), нарушений сна – антиконвульсантом улучшающим сон (габапентин, прегабалин) [51, 86]. В ряде случаев можно рассмотреть стратегию дополнительной терапии тревожно-депрессивного расстройства с использованием, например, антидепрессантов из группы СИОЗС (эсциталопрам, сертралин, флуоксетин, пароксетин и др.), хорошо переносимых и доказано эффективных в купировании эмоционально-аффективных расстройств, но не боли [66, 86–88]. Другой альтернативой у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами при НБ, в том числе при неэффективности препаратов первой линии обезболивания, будет использование препарата из класса SARI (от англ. serotonin antagonists and reuptake inhibitors – антагонист-ингибитор обратного захвата серотонина) – тразодона, в ряде исследований подтвердившего свою эффективность в купировании боли при ДПН, ПГН и периферических ПНП вследствие онкологических заболеваний [89]. Препарат не обладает антихолинергическим действием, поэтому может назначаться пациентам пожилого возраста, страдающим гипертрофией предстательной

железы, закрытоугольной глаукомой, не влияет на когнитивные функции. Благодаря многокомпонентному действию, тразодон, кроме снижения выраженности тревоги и депрессии, обеспечивает нормализацию сна, что также представляется актуальным для пациентов с хронической болью [89].

Лекарственная терапия хронической инсомнии, сопутствующей НБ, может включать бензодиазепины, агонисты бензодиазепиновых рецепторов и некоторые антидепрессанты с седативным эффектом при условии назначения кратким курсом (менее 4 недель). В качестве альтернативной фармакотерапии хронической инсомнии возможно назначение мелатонина, который восстанавливает циркадианные ритмы, нарушенные при хронической боли, улучшает сон, нормализует адаптивные возможности организма, но при этом имеет доказанные антиноцицептивные эффекты, реализующиеся через ряд нейротрансмиттерных систем (опиоидные, NMDA и др.) [90, 91].

В рамках комплексной мультимодальной терапии тревожных расстройств, депрессии и хронической инсомнии следует рассмотреть также возможность подключения нелекарственных методов терапии, среди которых самой высокой эффективностью обладает когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) (*сила рекомендаций А, класс доказательности I*).

6.5. Понятие фармакорезистентной невропатической боли

Под *фармакорезистентной (или рефрактерной) НБ*, согласно определению Hansson P.T. и соавт., подразумевается «боль, которая не отвечает на лечение препаратами с доказанной эффективностью, проведенное в соответствующие сроки и в адекватных дозах». Дополнительно было разработано более детальное определение, в которое включили ряд специфических критериев: продолжительность невропатической боли не менее 6 месяцев, выраженность боли не менее 40 мм по 100-миллиметровой ВАШ и отсутствие ответа на стандартную терапию с использованием габапентина или прегабалина, ТЦА и третьего, потенциально эффективного препарата [92, 93].

Согласно международному Дельфийскому опросу экспертов, фармакорезистентность невропатической боли для эпидемиологической оценки определяется по следующим критериям [94]: 1) должна быть предпринята попытка лечения болевого синдрома по крайней мере четырьмя препаратами с доказанной эффективностью при НБ; 2) продолжительность лечения каждым из этих препаратов должна быть не менее 3 месяцев либо до тех пор, пока побочные эффекты не помешают приему препарата в адекватной дозе; 3) несмотря на лечение, интенсивность боли снижается не больше чем на 30% или остается на уровне 5 баллов по 10-балльной ВАШ; и/или продолжительно текущий болевой синдром приводит к существенному ухудшению качества жизни.

У больных с трудно поддающейся терапии НБ использование приведенных выше критериев является необходимым для выявления случаев «истинной» фармакорезистентности с целью последующего перенаправления таких пациентов для хирургического лечения боли.

6.6. Нелекарственные методы лечения невропатической боли

Существуют многочисленные методы нефармакологического лечения НБ. Хотя убедительных доказательств их эффективности, прежде всего, в силу отсутствия возможности обеспечить адекватный плацебо-контроль недостаточно, тем не менее эти методы используются на практике, особенно когда фармакотерапия противопоказана, вызывает непереносимые НЯ либо в качестве дополнения к медикаментозной терапии.

Механизм действия нефармакологических способов лечения обусловлен влиянием на разные уровни антиноцицептивной системы. Ряд методов, таких как обучение самоконтролю, образовательные программы, мануальная терапия, ортезирование и кинезиотейпирование при туннельных синдромах, способны воздействовать на первичную причину боли. К методам, преимущественно стимулирующим антиноцицептивные системы, относятся рефлексотерапия, чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС), повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция и др. [51, 95, 96].

Среди физических методов при НБ наиболее доказана эффективность **транскраниальной магнитной стимуляции ТМС (rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation)** – метода, основанного на стимуляции первичной моторной или дорсолатеральной префронтальной коры посредством электромагнитной индукции [97]. Эффективность метода ТМС (5–10 сеансов в течение 1–2 недель, стимуляция с частотой 5–20 Гц) была показана при центральной постинсультной боли, болевых ПНП, боли после спинальной травмы (*сила рекомендаций В, класс доказательности II*) [98, 99], однако длительность анальгетического эффекта не превышала 2-х недель с момента прекращения процедуры. *Противопоказания* к проведению ТМС включают наличие клипированной аневризмы, внутримозговых электродов, кардиостимуляторов и кохлеарных имплантатов, а также эпилептических приступов в анамнезе [99].

Методы **лечебной физкультуры** и активной (лечебная гимнастика, эрготерапия, терренотерапия и др.) и пассивной **кинезиотерапии** (массаж, лечебная гимнастика и др.), широко применяемые в практике, в новейших метаанализах по оценке их эффективности при хронической боли показали невысокий результат в отношении уменьшения интенсивности боли, улучшения функций и качества жизни (*сила рекомендаций С, класс доказательности III*) [100, 101].

У пациентов с фантомными болями и КРБС доказана действенность метода **зеркальной терапии** (*сила рекомендаций С, класс доказательности III*). Основа метода – создание искусственной зрительной обратной связи. Метод может использоваться самостоятельно или в комплексе с другими технологиями, основанными на воображении движения, такими как, например, реабилитационная технология «мозг–компьютер–интерфейс» [102].

Методы **рефлексотерапии**, используемые для лечения болевых синдромов, обеспечивают развитие анальгезии посредством активации эндогенной антиноцицептивной системы. Наибольшее распространение среди методов рефлекторного обезболевания получили **акупунктура**,

электроакупунктура и **чрескожная электронейростимуляция**. Однако последние метаанализы и систематические обзоры ставят под сомнение высокую эффективность этих методов в терапии НБ в целом [103, 104].

Методы, направленные на нормализацию психологического состояния пациента, являются важным звеном в терапии хронической НБ. Среди психологических методов лечения хронической боли и НБ наибольшей эффективностью обладает **когнитивно-поведенческая терапия (КПТ)** [105, 106]. КПТ направлена на снижение уровня катастрофизации боли (в частности, на изменение таких мыслей о боли, как «боль неизлечима», «инвалидность неизбежна», «не смогу жить без обезболивающих», «снижение активности улучшит мое состояние» и т.п.) и изменение ограничительного, «избегающего», поведения (в частности, кинезиофобии и «болевого» поведения). КПТ позволяет рационализировать образ мышления пациента о своём состоянии, обучить эффективным навыкам преодоления боли и повысить активность пациента в течение дня. К задачам КПТ относится выявление беспокоящих автоматических мыслей пациента о своём состоянии, их анализ на предмет реалистичности и рациональности, методичная замена предшествующих мыслей на новые, более реалистичные и рациональные, проведение «поведенческих экспериментов» и внедрение новых адаптивных форм поведения в повседневную жизнь пациента [134]. Доказательства эффективности КПТ получены при НБ, обусловленной спинальной травмой и ВИЧ-ассоциированной невропатией (*сила рекомендаций В, класс доказательности II*) [107, 108].

В ряде случаев полезным дополнением может оказаться включение в терапевтический комплекс методов **биологической обратной связи**, направленных на развитие и совершенствование механизмов саморегуляции и ориентированных на контроль мышечного тонуса, температуры или других физиологических показателей [109].

Следует подчеркнуть, что, хотя нелекарственные методы лечения не относятся к основным методам терапии НБ, тем не менее их использование в рамках комплексного мультимодального подхода позволяет добиться лучших результатов при ведении больных с НБ.

6.7. Малоинвазивные и интервенционные методы лечения невропатической боли

Интервенционные методы лечения в ряде случаев представляют важную альтернативу фармакотерапии, а также могут использоваться для диагностических целей и в рамках комплексной мультимодальной терапии НБ. К данным методам следует прибегать в случае неэффективности более консервативных и менее инвазивных способов лечения [110, 111].

Блокады периферических нервов и ганглиев с применением местных анестетиков (МА) и глюкокортикоидов (ГК) представляют определенную ценность в лечении болевых мононевропатий, таких как заiglioчная и супраорбитальная невралгия, ТГН, ПГН в области лица и туловища, межреберная невралгия, парестетическая мералгия Бернгарда-Рота [112]. Доказательства эффективности периневральных блокад с МА и ГК получены при лечении НБ, обусловленной компрессией и травмой нервов (*сила рекомендаций В, класс доказательности II*);

применение данного вида блокад приводило к снижению интенсивности боли на период 1–3 месяца [113, 114].

Для лечения радикулопатии используются более сложные малоинвазивные инъекционные методы. К ним относятся введение ГК и МА в эпидуральное пространство, трансфораминальные инъекции, инъекции в область крестцово-подвздошных сочленений и т.д. **Эпидуральные инъекции** показали свою эффективность в лечении шейной и пояснично-крестцовой радикулопатии (*сила рекомендаций С, класс доказательности III*). Их применение приводило к снижению интенсивности боли на период до 3-х месяцев, однако никак не влияло на частоту последующих нейрохирургических операций [115]. Другой областью использования эпидуральных инъекций является ПГН с поражением ганглиев грудного, поясничного и крестцового отделов (*сила рекомендаций С, класс доказательности III*) [116].

Симпатические блокады нервов и ганглиев представляют определенную терапевтическую перспективу при КРБС, во всех остальных случаях имеют скорее диагностическое значение, их долгосрочная эффективность остается предметом изучения [112].

Локальные инъекции должен проводить лишь опытный специалист, имеющий официальный допуск для проведения подобных манипуляций, в специально предназначенном для этого процедурном кабинете с тщательным соблюдением правил асептики/антисептики. В современных условиях большинство манипуляций проводится с использованием аппаратуры, обеспечивающей визуализацию точного попадания иглы в необходимую область (рентгенографической установки с электронно-оптическим преобразователем или ультразвукового сканера). Следует также принимать во внимание риски возникновения НЯ при использовании МА и ГК, в т.ч. системной токсичности, септических осложнений, кровотечений, потенциального повреждения нервов и другие, связанные с интервенцией риски [111, 112].

6.8. Нейрохирургические методы лечения хронической фармакорезистентной невропатической боли

Если в течение как минимум 3 месяцев комплексного консервативного лечения не удается получить существенного уменьшения выраженности болевого синдрома (см. критерии эффективности консервативного лечения и критерии фармакорезистентной НБ), следует рассмотреть возможность применения хирургических методов лечения боли. Данные методы лечения подразумевают достижение анальгетического эффекта путем непосредственного воздействия на структуры соматосенсорной нервной системы. В настоящее время не рассматриваются в качестве методов хирургического лечения боли так называемые «анатомические» операции, например, удаление грыжи диска, декомпрессивная ламинэктомия, декомпрессия и/или транспозиция нерва, микроваскулярная декомпрессия тройничного нерва и т.д. [117].

К методам нейрохирургического лечения хронических фармакорезистентных невропатических болевых синдромов относятся 2 типа хирургических вмешательств: **хирургическая нейромодуляция** и **деструктивные операции** [112]. Общие показания и противопоказания для

нейрохирургических вмешательств при НБ представлены в Приложении 10.

Методы хирургической нейромодуляции

Нейромодуляция – это изменение активности центральной, периферической или вегетативной нервной системы посредством электрических или фармакологических воздействий с использованием имплантированных устройств. Хирургическая нейромодуляция подразделяется на два основных класса: хроническую нейростимуляцию и интратекальную терапию [118, 119]. **Нейростимуляция** – электрическая стимуляция (ЭС) структур периферической и центральной нервной системы с помощью имплантированных электродов и генераторов импульсов; **интратекальная терапия** – метод дозированного интратекального введения лекарственных средств с помощью имплантированных помп.

Хроническая нейростимуляция

Для терапии НБ применяются следующие методы хронической нейростимуляции: хроническая стимуляция периферических нервов и их подкожных ветвей, спинальных (в т.ч. сакральных) корешков, хроническая эпидуральная стимуляция спинного мозга, хроническая стимуляция глубинных структур и моторной коры головного мозга [120–127]. В ряде случаев по поводу одного и того же болевого синдрома используют также различные сочетания вышеназванных методов – так называемую «гибридную нейростимуляцию» [128].

Механизм обезболивающего действия методов хронической нейростимуляции остается предметом дискуссии, находящейся в рамках обсуждения активации синаптической пластичности на разных уровнях соматосенсорной нервной системы [112, 120].

Для успешной работы метода требуется установка электродов, в случае стимуляции периферических нервов электрод имплантируется в область соответствующего нерва, при стимуляции спинного мозга – в заднее эпидуральное пространство позвоночного канала, при ЭС глубинных структур и моторной коры – путем стереотаксической имплантации. Достоинством метода является возможность в большинстве случаев заранее определить его эффективность с помощью простой минимально инвазивной процедуры – имплантации тестового электрода. Для этого имплантированные электроды подсоединяются к наружному стимулятору. В течение тестового периода (обычно 7–10 дней, можно проводить амбулаторно) больной самостоятельно оценивает эффективность ЭС в снижении интенсивности боли и изменение качества жизни. При положительных результатах тестового периода (уменьшении тяжести болевого синдрома на 50% и более от исходного уровня) имплантируется нейростимулятор для хронической ЭС [121, 122].

Для обеспечения эффективности данного метода большое значение имеет отбор пациентов. Критерии отбора, показания и противопоказания для хронической нейростимуляции представлены в Приложении 11.

Интратекальная терапия

В случае наличия резистентной к фармакологической и минимально инвазивной терапии НБ можно рассмотреть возможность применения метода интратекальной

терапии или дозированного и селективного введения препаратов в эпидуральное или субарахноидальное пространство спинного и/или головного мозга с помощью программируемых помп (*сила рекомендаций С, класс доказательности III*) [92]. Преимущество метода заключается в доставке необходимого количества ЛС непосредственно к рецепторам заднего рога спинного мозга, в то время как количество препарата, попадающего в системный кровоток, минимально. Для наполнения помп чаще всего используются наркотические анальгетики – морфин, в виде монопрепарата или в сочетании с бупивакаином, а также баклофен, зиконотид и клонидин (в России морфин и клонидин не имеют соответствующих показаний, а зиконотид не зарегистрирован). [53]. Особенностью хронической интратекальной терапии является необходимость периодических, в зависимости от параметров инфузии (в среднем 5–7 раз в год), заправок помпы [129, 130]. Показания, противопоказания и критерии отбора пациентов для интратекальной терапии представлены в Приложении 11.

Деструкция зоны входа задних корешков (DREZ-операция от англ. Dorsal Root Entry Zone – входная зона заднего корешка) является ещё одной возможностью купировать фармакорезистентную НБ. Операция предусматривает разрушение зоны входа заднего корешка шейного утолщения при авульсии (полном отрыве от спинного мозга) корешков плечевого сплетения и поясничного утолщения при авульсии корешков пояснично-крестцового сплетения. Помимо авульсии, относительными показаниями к данной операции также являются: ПГН с поверхностными болями, локализующимися в пораженном дерматоме, а также неполные повреждения корешков и сплетений, особенно в случаях преобладания пароксизмальной боли [131–133]. Процедура может быть проведена при помощи различных методов: традиционной микрокоагуляции, радиочастотной термокоагуляции, лазерной и ультразвуковой деструкции. Среди деструктивных операций DREZ-операции являются наиболее распространенными, реже применяют хордотомию, комиссуральную миелотомию, цингулотомию [133].

Список литературы

- Jensen T.S., Baron R., Haanpää M., et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011 Oct; 152(10): 2204–5.
- Данилов А.Б., Давыдов О.С. Невропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 192 с.
- Яхно Н.Н., Давыдов О.С. Невропатическая боль. Современное состояние проблемы. В кн: «Болезни мозга – медицинские и социальные аспекты» под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. М.: ООО «Бук-Веди», 2016; 605–627.
- Van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A., et al. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr; 155(4): 654–62.
- Данилов А.Б., Давыдов О.С. Эпидемиология невропатической боли. *Боль*. 2007; 4(17): 12–16.
- 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.
- Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1518–22. doi:10.2337/dc05-2228
- 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 Jan-Feb; 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 Feb; 153(2): 359–65.
- Бранд П.Я. Центральная невропатическая боль у пациентов с травмой спинного мозга. *Российский журнал боли*. 2014; 1(42): 67–75.
- Pompa A., Clemenzi A., Troisi E., et al. Chronic Pain in Multiple Sclerosis Patients: Utility of Sensory Quantitative Testing in Patients with Fibromyalgia Comorbidity. *European Neurology*. 2015; 73(5–6): 257–63.
- O'Donnell M.J., Diener H.C., Sacco R.L. et al. PROFESS Investigators. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PROFESS trial. *Stroke*. 2013 May; 44(5): 1238–43.
- 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): 10–4.
- Toth C. Peripheral and Central sensitization. In: *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding*. Cory Toth, D. E. Moulin, Eds. Cambridge University Press, pp. 51–64.
- Кукушкин М.Л., Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Физиология и патофизиология боли. В кн.: *Боль (практическое руководство для врачей)* / Под редакцией Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкина, М.: Изд-во РАМН, 2011; 12–30.
- Latremoliere A., Woolf C.J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep; 10(9): 895–926.

References

- Jensen T.S., Baron R., Haanpää M., et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011 Oct; 152(10): 2204–5.
- Danilov A.B., Davydov O.S. *Neuropaticheskaya bol'* [Neuropathic pain]. Moscow. BORGES, 2007. 192 p. (in Russ.)
- Yakhno N.N., Davydov O.S. [Neuropathic pain. Current status of the problem]. In: [Brain disorders: Medical and social aspects]. Eds: E.I. Gusev, A.B. Guekht. Moscow. «Buki-Vedi» publ, 2016. pp. 605–627. (in Russ.)
- Van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A., et al. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr; 155(4): 654–62.
- Danilov A.B., Davydov O.S. [Neuropathic pain epidemiology]. 2007; 4(17): 12–16. (in Russ.)
- 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.
- Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Davydov O.S., et al. The results of the Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its causes and characteristics in the population of outpatients who referred to a neurologist. *Bol'*. 2008; 3(20): 24–32. (in Russ.)
- Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1518–22. doi:10.2337/dc05-2228
- 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 Jan-Feb; 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 Feb; 153(2): 359–65.
- Brand P.Y.A. [Central neuropathic pain in patients after spinal cord injury]. *Rossiiskij zhurnal boli*, 2014; 1(42): 67–75. (in Russ.)
- Pompa A., Clemenzi A., Troisi E., et al. Chronic Pain in Multiple Sclerosis Patients: Utility of Sensory Quantitative Testing in Patients with Fibromyalgia Comorbidity. *European Neurology*. 2015; 73(5–6): 257–63.
- O'Donnell M.J., Diener H.C., Sacco R.L. et al. PROFESS Investigators. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PROFESS trial. *Stroke*. 2013 May; 44(5): 1238–43.
- Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Churyukanov M.V., Syrovegin A.V. [The results of the open multicenter study "MERIDIAN" to assess the prevalence of pain syndromes in outpatient practice and therapeutic preferences of doctors]. *Rossiiskij zhurnal boli*. 2012; 3(36–37): 10–4. (in Russ.)
- Toth C. Peripheral and Central sensitization. In: *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding*. Cory Toth, D. E. Moulin, Eds. Cambridge University Press, pp 51–64.
- Kukushkin M.L., Podchufarova E.V., Yakhno N.N. [Physiology and pathophysiology of pain]. In: [Pain (practical guide for doctors)]. Eds: Yakhno N.N., Kukushkin M.L. Moscow. RAMS publ., 2011, 512 p.; pp12–30.
- Latremoliere A., Woolf C.J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep; 10(9): 895–926.

18. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН. 2012; 9: 54–58.
19. Baron R., Binder A., Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010 Aug; 9(8): 807–19.
20. Finnerup N.B., Scholz J., Attal N., et al. Neuropathic pain needs systematic classification. *Eur J Pain.* 2013 Aug; 17(7): 953–6.
21. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли / Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. М.: Изд-во РАМН, 2008. 32 с.
22. Haanpää M., Attal N., Backonja M., et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* 2011 Jan; 152(1): 14–27.
23. Vranken J.H. Current Approaches to the Management of Peripheral Neuropathic Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015 Sep; 29(3): 307–10.
24. Baron R., Maier C., Attal N., et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain.* 2017 Feb; 158(2): 261–272.
25. Widerström-Noga E., Loeser J.D., Jensen T.S., Finnerup N.B. AAPT Diagnostic Criteria for Central Neuropathic Pain. *J Pain.* 2017 Dec; 18(12): 1417–1426.
26. Klit H., Finnerup N.B., Jensen T.S. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009 Sep; 8(9): 857–68.
27. Kramer J.L., Minhas N.K., Jutzeler C.R., et al. Neuropathic pain following traumatic spinal cord injury: Models, measurement, and mechanisms. *J Neurosci Res.* 2017 Jun; 95(6): 1295–1306.
28. Finnerup N.B., Norrbrink C., Trok K., et al. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain.* 2014 Jan; 15(1): 40–8.
29. Gormsen L., Rosenberg R., Bach F.W., Jensen T.S. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2010 Feb; 14(2): 127.e1–8.
30. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther.* 2017 Dec; 6(Suppl 1): 19–23.
31. Fillingim R.B., Loeser J.D., Baron R., Edwards R.R. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain.* 2016 Sep; 17(9 Suppl): T10–20.
32. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Feb 16; 3: 17002.
33. Bennett M., Attal N., Backonja M., et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain.* 2007; 127: 199–203.
34. 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 Mar; 114(1–2): 29–36.
35. Jiang M.S., Yuan Y., Gu Z.X., Zhuang S.L. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016 Jan; 100(1): 9–14.
36. Truini A., Biasiotta A., Di Stefano G., et al. Does the epidermal nerve fibre density measured by skin biopsy in patients with peripheral neuropathies correlate with neuropathic pain? *Pain.* 2014 Apr; 155(4): 828–32.
37. Kerasnoudis A., Tsvigoulis G. Nerve Ultrasound in Peripheral Neuropathies: A Review. *J Neuroimaging.* 2015 Jul–Aug; 25(4): 528–38.
38. 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: 1630–1635.
39. Finnerup N.B., Haroutounian S., Kamerman P., et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain.* 2016 Aug; 157(8): 1599–606.
40. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb; 14(2): 162–73.
41. Moore R.A., Derry S., Aldington D., et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 6; (7): CD008242.
42. Gallagher H.C., Gallagher R.M., Butler M., et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 23; (8): CD011091.
43. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 3; (1): CD007115.
44. Wiffen P.J., Derry S., Bell R.F., et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9; 6: CD007938.
45. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A., et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 11; (11): CD010567.
46. Derry S., Rice A.S., Cole P., et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 13; 1: CD007393.
47. van Nooten F., Treur M., Pantiri K., et al. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2017 Apr; 39(4): 787–803.e18.
18. Yakhno N.N., Kukushkin M.L. [Chronic pain: medico-biologic and socio-economic aspects]. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2012; 67(9): 54–58. (In Russ.)
19. Baron R., Binder A., Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 2010 Aug; 9(8): 807–19.
20. Finnerup N.B., Scholz J., Attal N., et al. Neuropathic pain needs systematic classification. *Eur J Pain.* 2013 Aug; 17(7): 953–6.
21. Yakhno N.N., Kukushkin M.L., Davydov O.S. et al. [Guidelines on neuropathic pain diagnosis and treatment]. Ed: Yakhno N.N. Moscow. RAMS publ., 2008, 32 p.
22. Haanpää M., Attal N., Backonja M., et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* 2011 Jan; 152(1): 14–27.
23. Vranken J.H. Current Approaches to the Management of Peripheral Neuropathic Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015 Sep; 29(3): 307–10.
24. Baron R., Maier C., Attal N., et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain.* 2017 Feb; 158(2): 261–272.
25. Widerström-Noga E., Loeser J.D., Jensen T.S., Finnerup N.B. AAPT Diagnostic Criteria for Central Neuropathic Pain. *J Pain.* 2017 Dec; 18(12): 1417–1426.
26. Klit H., Finnerup N.B., Jensen T.S. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009 Sep; 8(9): 857–68.
27. Kramer J.L., Minhas N.K., Jutzeler C.R., et al. Neuropathic pain following traumatic spinal cord injury: Models, measurement, and mechanisms. *J Neurosci Res.* 2017 Jun; 95(6): 1295–1306.
28. Finnerup N.B., Norrbrink C., Trok K., et al. Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain.* 2014 Jan; 15(1): 40–8.
29. Gormsen L., Rosenberg R., Bach F.W., Jensen T.S. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2010 Feb; 14(2): 127.e1–8.
30. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther.* 2017 Dec; 6(Suppl 1): 19–23.
31. Fillingim R.B., Loeser J.D., Baron R., Edwards R.R. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain.* 2016 Sep; 17(9 Suppl): T10–20.
32. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Feb 16; 3: 17002.
33. Bennett M., Attal N., Backonja M., et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain.* 2007; 127: 199–203.
34. 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 Mar; 114(1–2): 29–36.
35. Jiang M.S., Yuan Y., Gu Z.X., Zhuang S.L. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016 Jan; 100(1): 9–14.
36. Truini A., Biasiotta A., Di Stefano G., et al. Does the epidermal nerve fibre density measured by skin biopsy in patients with peripheral neuropathies correlate with neuropathic pain? *Pain.* 2014 Apr; 155(4): 828–32.
37. Kerasnoudis A., Tsvigoulis G. Nerve Ultrasound in Peripheral Neuropathies: A Review. *J Neuroimaging.* 2015 Jul–Aug; 25(4): 528–38.
38. 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: 1630–1635.
39. Finnerup N.B., Haroutounian S., Kamerman P., et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain.* 2016 Aug; 157(8): 1599–606.
40. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb; 14(2): 162–73.
41. Moore R.A., Derry S., Aldington D., et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 6; (7): CD008242.
42. Gallagher H.C., Gallagher R.M., Butler M., et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 23; (8): CD011091.
43. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 3; (1): CD007115.
44. Wiffen P.J., Derry S., Bell R.F., et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 9; 6: CD007938.
45. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A., et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 11; (11): CD010567.
46. Derry S., Rice A.S., Cole P., et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 13; 1: CD007393.
47. van Nooten F., Treur M., Pantiri K., et al. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2017 Apr; 39(4): 787–803.e18.

48. Duehmk R.M., Derry S., Wiffen P.J., et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 15; 6: CD003726.
49. Cooper T.E., Chen J., Wiffen P.J., et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 22; 5: CD011669.
50. Gaskell H., Derry S., Stannard C., Moore R.A. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 28; 7: CD010692.
51. Jones R.C. 3rd, Lawson E., Backonja M. Managing Neuropathic Pain. *Med Clin North Am.* 2016 Jan; 100(1): 151–67.
52. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 21; 18(11).
53. Государственный реестр лекарственных средств <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> информация от 30.05.2018.
54. Patel R., Dickenson A.H. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2$ δ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect.* 2016 Feb 27; 4(2): e00205.
55. Bockbrader H.N., Wesche D., Miller R., et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Oct; 49(10): 661–9.
56. Attal N., Cruccu G., Baron R., et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010 Sep; 17(9): 1113–e88.
57. Baron R., Mahn F. Types of topical treatment for peripheral neuropathic pain: mechanism of action and indications. *Schmerz* 2010; 24(4): 317–25.
58. Baron R., Binder A. Fighting neuropathic pain with botulinum toxin A. *Lancet Neurol.* 2016 May; 15(6): 534–5.
59. Attal N., de Andrade D.C., Adam F., et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOT-NEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 May; 15(6): 555–65.
60. Faria J., Barbosa J., Moreira R., et al. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *Eur J Pain.* 2018 May; 22(5): 827–844.
61. Baron R., Eberhart L., Kern K.U., et al. Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data. *Pain Pract.* 2017 Jun; 17(5): 678–700.
62. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э. и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. Методические рекомендации, М., МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ ФМИШ им. Герцена Минздрава России. 2015, 48 с.
63. Furlan A., Mailis-Gagnon A. Opioids. In: *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding.* Cory Toth, D. E. Moulin, Eds. Cambridge University Press, pp. 240–249.
64. Holbech J.V., Jung A., Jonsson T., et al. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res.* 2017 Jun 26; 10: 1467–1475.
65. Eisenberg E., Suzan E. Drug combinations in the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2014 Dec; 18(12): 463.
66. Shung S. Drug synergy and therapeutic Combinations. In: *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding.* Cory Toth, D. E. Moulin, Eds. Cambridge University Press, pp. 290–299.
67. Jolivald C.G., Mizisin L.M., Nelson A., et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2009 Jun 10; 612: 1–3: 41–7.
68. Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Reyes-García G., Granados-Soto V. Antinociceptive synergy between dexamethasone and the B vitamin complex in a neuropathic pain model in the rat. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004; 47: 88–91.
69. Reyes-García G., Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Granados-Soto V. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynic effect of gabapentin in the rat. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004; 47: 76–9.
70. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L., et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008 3. CD004573.
71. Thornalley P.J. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications // *Curr. Diabetes Rev.* 2005; 1(3): 287–98.
72. Ryan-Harshman M., Aldoori W. Carpal tunnel syndrome and vitamin B6 // *Can. Fam. Physician.* 2007; 53(7): 1161–2.
73. Talaei A., Siavash M., Majidi H., Chehrei A. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy // *Int. J. Food Sci Nutr.* 2009; 1–6.
74. Pietrzik K.F., Hages M. Nutzen-Risiko-Bewertung einer hochdosierten B-Vitamin therapie. In: *Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine.* N. Rietbrock (ed). Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1991. S. 115–124.
75. Onysko M., Legerski P., Potthoff J., Erlandson M. Targeting neuropathic pain: consider these alternatives. *J Fam Pract.* 2015 Aug; 64(8): 470–5.
76. Mimenza Alvarado A., Aguilar Navarro S. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res.* 2016; 4078695.
77. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Dec; 15(18): 2721–31.
78. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-
48. Duehmk R.M., Derry S., Wiffen P.J., et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 15; 6: CD003726.
49. Cooper T.E., Chen J., Wiffen P.J., et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 22; 5: CD011669.
50. Gaskell H., Derry S., Stannard C., Moore R.A. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 28; 7: CD010692.
51. Jones R.C. 3rd, Lawson E., Backonja M. Managing Neuropathic Pain. *Med Clin North Am.* 2016 Jan; 100(1): 151–67.
52. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 21; 18(11).
53. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennyh sredstv <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> assessed 30.05.2018.
54. Patel R., Dickenson A.H. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2$ δ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect.* 2016 Feb 27; 4(2): e00205.
55. Bockbrader H.N., Wesche D., Miller R., et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet.* 2010 Oct; 49(10): 661–9.
56. Attal N., Cruccu G., Baron R., et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010 Sep; 17(9): 1113–e88.
57. Baron R., Mahn F. Types of topical treatment for peripheral neuropathic pain: mechanism of action and indications. *Schmerz* 2010; 24(4): 317–25.
58. Baron R., Binder A. Fighting neuropathic pain with botulinum toxin A. *Lancet Neurol.* 2016 May; 15(6): 534–5.
59. Attal N., de Andrade D.C., Adam F., et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOT-NEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 May; 15(6): 555–65.
60. Faria J., Barbosa J., Moreira R., et al. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *Eur J Pain.* 2018 May; 22(5): 827–844.
61. Baron R., Eberhart L., Kern K.U., et al. Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data. *Pain Pract.* 2017 Jun; 17(5): 678–700.
62. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э. et al. [Pharmacotherapy of chronic pain syndrome in cancer patients]. *Clinical Guidelines.* Moscow. 2015. 48 p.
63. Furlan A., Mailis-Gagnon A. Opioids. In: *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding.* Cory Toth, D. E. Moulin, Eds. Cambridge University Press, pp. 240–249.
64. Holbech J.V., Jung A., Jonsson T., et al. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res.* 2017 Jun 26; 10: 1467–1475.
65. Eisenberg E., Suzan E. Drug combinations in the treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2014 Dec; 18(12): 463.
66. Shung S. Drug synergy and therapeutic Combinations. In: *Neuropathic Pain: Causes, Management, and Understanding.* Cory Toth, D. E. Moulin, Eds. Cambridge University Press, pp. 290–299.
67. Jolivald C.G., Mizisin L.M., Nelson A., et al. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2009 Jun 10; 612: 1–3: 41–7.
68. Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Reyes-García G., Granados-Soto V. Antinociceptive synergy between dexamethasone and the B vitamin complex in a neuropathic pain model in the rat. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004; 47: 88–91.
69. Reyes-García G., Caram-Salas N.L., Medina-Santillán R., Granados-Soto V. Oral administration of B vitamins increases the antiallodynic effect of gabapentin in the rat. *Proc West Pharmacol Soc.* 2004; 47: 76–9.
70. Ang C.D., Alviar M.J., Dans A.L., et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; CD004573.
71. Thornalley P.J. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications // *Curr. Diabetes Rev.* 2005; 1(3): 287–98.
72. Ryan-Harshman M., Aldoori W. Carpal tunnel syndrome and vitamin B6 // *Can. Fam. Physician.* 2007; 53(7): 1161–2.
73. Talaei A., Siavash M., Majidi H., Chehrei A. Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy // *Int. J. Food Sci Nutr.* 2009; 1–6.
74. Pietrzik K.F., Hages M. Nutzen-Risiko-Bewertung einer hochdosierten B-Vitamin therapie. In: *Pharmakologie und klinische Anwendung hochdosierter B-Vitamine.* N. Rietbrock (ed). Darmstadt: Steinkopff Verlag, 1991. S. 115–124.
75. Onysko M., Legerski P., Potthoff J., Erlandson M. Targeting neuropathic pain: consider these alternatives. *J Fam Pract.* 2015 Aug; 64(8): 470–5.
76. Mimenza Alvarado A., Aguilar Navarro S. Clinical Trial Assessing the Efficacy of Gabapentin Plus B Complex (B1/B12) versus Pregabalin for Treating Painful Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res.* 2016; 4078695.
77. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Dec; 15(18): 2721–31.
78. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012: 456279.
79. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004 Feb; 21(2): 114–21.
80. Dy S.M., Bennett W.L., Sharma R., et al. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Mar. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335/>
81. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2054–2060.
82. Vasudevan D., Naik M.M., Mukaddam Q.I. Efficacy and safety of methylcobalamin, alpha lipoic acid and pregabalin combination versus pregabalin monotherapy in improving pain and nerve conduction velocity in type 2 diabetes associated impaired peripheral neuropathic condition. [MAINTAIN]: Results of a pilot study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014; 17: 19–24.
83. Patel N., Mishra V., Patel P., et al. A study of the use of carbamazepine, pregabalin and alpha lipoic acid in patients of diabetic neuropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2014; 13: 62.
84. Gormsen L., Rosenberg R., Bach F.W., Jensen T.S. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2010 Feb; 14(2): 127.e1-8.
85. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther.* 2017 Dec; 6(Suppl 1): 19–23.
86. Haanpää M.L., Gourlay G.K., Kent J.L., et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc.* 2010 Mar; 85(3 Suppl): S15–25.
87. Khouzam H.R. Psychopharmacology of chronic pain: a focus on antidepressants and atypical antipsychotics. *Postgrad Med.* 2016; 128(3): 323–30.
88. Макаров С.А., Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. Антидепрессанты в лечении боли. *Росс. журнал боли* 2016; 3–4(51): 74–85.
89. Khouzam H.R. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad Med.* 2017 Jan; 129(1): 140–148.
90. Wilhelmsen M., Amirian I., Reiter R.J., et al. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res.* 2011; 51: 270–277.
91. Zhu C., Xu Y., Duan Y., et al. Exogenous melatonin in the treatment of pain: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Oct 5; 8(59): 100582–100592.
92. Hansson P.T., Attal N., Baron R., Cruccu G. Toward a definition of pharmacoresistant neuropathic pain. *Eur J Pain* 2009; 13: 439–40.
93. Niv D., Devor M. Refractory neuropathic pain: the nature and extent of the problem. *Pain Pract* 2006; 6: 3–9.
94. Smith B.H., Torrance N., Ferguson J.A., et al. Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts. *BMC Neurol* 2012; 12: 29.
95. Akyuz G., Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93: 253–259.
96. Hagen E.M., Rekan T. Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. *Pain Ther.* 2015 Jun; 4(1): 51–65.
97. Lefaucheur J.P. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. *Pain.* 2016 Feb; 157 Suppl 1: S81–9.
98. Jin Y., Xing G., Li G., et al. High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy For Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis. *Pain Physician.* 2015 Nov; 18(6): E1029–46.
99. Lefaucheur J.P., André-Obadia N., Antal A., et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014 Nov; 125(11): 2150–206.
100. Geneen L.J., Moore R.A., Clarke C., et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 24; 4: CD011279.
101. Dobson J.L., McMillan J., Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci.* 2014 Apr 4; 8: 102.
102. Smart K.M., Wand B.M., O'Connell N.E. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 24; 2: CD010853.
103. Gibson W., Wand B.M., O'Connell N.E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 4; 9: CD011976.
104. Ju Z.Y., Wang K., Cui H.S., et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 2; 12: CD012057.
105. Turk D.C., Audette J., Levy R.M., et al. Assessment and treatment of psychosocial comorbidities in patients with neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3 Suppl): S42–50.
106. Eccleston C., Hearn L., Williams A.C. Psychological therapies for the management of chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 29; (10): CD011259.
107. Evans S., Fishman B., Spielman L., et al. Randomized trial of cognitive behavior therapy versus supportive psychotherapy for HIV-related peripheral neuropathic pain. *Psychosomatics* 2003; 44(1): 44–50.
- analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012: 456279.
79. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004 Feb; 21(2): 114–21.
80. Dy S.M., Bennett W.L., Sharma R., et al. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Mar. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335/>
81. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011; 34: 2054–2060.
82. Vasudevan D., Naik M.M., Mukaddam Q.I. Efficacy and safety of methylcobalamin, alpha lipoic acid and pregabalin combination versus pregabalin monotherapy in improving pain and nerve conduction velocity in type 2 diabetes associated impaired peripheral neuropathic condition. [MAINTAIN]: Results of a pilot study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014; 17: 19–24.
83. Patel N., Mishra V., Patel P., et al. A study of the use of carbamazepine, pregabalin and alpha lipoic acid in patients of diabetic neuropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2014; 13: 62.
84. Gormsen L., Rosenberg R., Bach F.W., Jensen T.S. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2010 Feb; 14(2): 127.e1-8.
85. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther.* 2017 Dec; 6(Suppl 1): 19–23.
86. Haanpää M.L., Gourlay G.K., Kent J.L., et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc.* 2010 Mar; 85(3 Suppl): S15–25.
87. Khouzam H.R. Psychopharmacology of chronic pain: a focus on antidepressants and atypical antipsychotics. *Postgrad Med.* 2016; 128(3): 323–30.
88. Макаров С.А., Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. [Antidepressants in the treatment of pain]. *Ross. Zhurnal boli vol.3-4(51)* 2016; 74–85.
89. Khouzam H.R. A review of trazodone use in psychiatric and medical conditions. *Postgrad Med.* 2017 Jan; 129(1): 140–148.
90. Wilhelmsen M., Amirian I., Reiter R.J., et al. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res.* 2011; 51: 270–277.
91. Zhu C., Xu Y., Duan Y., et al. Exogenous melatonin in the treatment of pain: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Oct 5; 8(59): 100582–100592.
92. Hansson P.T., Attal N., Baron R., Cruccu G. Toward a definition of pharmacoresistant neuropathic pain. *Eur J Pain* 2009; 13: 439–40.
93. Niv D., Devor M. Refractory neuropathic pain: the nature and extent of the problem. *Pain Pract* 2006; 6: 3–9.
94. Smith B.H., Torrance N., Ferguson J.A., et al. Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts. *BMC Neurol* 2012; 12: 29.
95. Akyuz G., Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93: 253–259.
96. Hagen E.M., Rekan T. Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. *Pain Ther.* 2015 Jun; 4(1): 51–65.
97. Lefaucheur J.P. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. *Pain.* 2016 Feb; 157 Suppl 1: S81–9.
98. Jin Y., Xing G., Li G., et al. High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy For Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis. *Pain Physician.* 2015 Nov; 18(6): E1029–46.
99. Lefaucheur J.P., André-Obadia N., Antal A., et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014 Nov; 125(11): 2150–206.
100. Geneen L.J., Moore R.A., Clarke C., et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 24; 4: CD011279.
101. Dobson J.L., McMillan J., Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. *Front Cell Neurosci.* 2014 Apr 4; 8: 102.
102. Smart K.M., Wand B.M., O'Connell N.E. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 24; 2: CD010853.
103. Gibson W., Wand B.M., O'Connell N.E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 4; 9: CD011976.
104. Ju Z.Y., Wang K., Cui H.S., et al. Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Dec 2; 12: CD012057.
105. Turk D.C., Audette J., Levy R.M., et al. Assessment and treatment of psychosocial comorbidities in patients with neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3 Suppl): S42–50.
106. Eccleston C., Hearn L., Williams A.C. Psychological therapies for the management of chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 29; (10): CD011259.
107. Evans S., Fishman B., Spielman L., et al. Randomized trial of cognitive behavior therapy versus supportive psychotherapy for HIV-related peripheral neuropathic pain. *Psychosomatics* 2003; 44(1): 44–50.

108. Heutink M., Post M.W., Luthart P., et al. Long-term outcomes of a multidisciplinary cognitive behavioural programme for coping with chronic neuropathic spinal cord injury pain. *J Rehabil Med* 2014; 46(6): 540–5.
109. Whitney A. Biofeedback: a way to regain some control over pain. *J Fam Pract.* 2014 Jun; 63(6 Suppl): S12–7.
110. Dosenovic S., Jelacic Kadic A., Miljanovic M., et al. Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Anesth Analg.* 2017 Aug; 125(2): 643–652.
111. Sdrulla A., Chen G. Minimally invasive procedures for neuropathic pain. *Pain Manag.* 2016 Apr; 6(2): 103–9.
112. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Kent J., et al. International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain.* 2013 Nov; 154(11): 2249–61.
113. Huynh T.M., Marret E., Bonnet F. Combination of dexamethasone and local anaesthetic solution in peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Nov; 32(11): 751–8.
114. Bhatia A., Flamer D., Shah P.S. Perineural steroids for trauma and compression-related peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2015 Jun; 62(6): 650–62.
115. Chou R., Hashimoto R., Friedly J., et al. Epidural Corticosteroid Injections for Radiculopathy and Spinal Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Sep 1; 163(5): 373–81.
116. Vorobeychik Y., Sharma A., Smith C.C., et al. Standards Division of the Spine Intervention Society. The Effectiveness and Risks of Non-Image-Guided Lumbar Interlaminar Epidural Steroid Injections: A Systematic Review with Comprehensive Analysis of the Published Data. *Pain Med.* 2016 Dec; 17(12): 2185–2202.
117. Gybels J., Erdine S., Maeyaert J., et al (EFIC) Neuromodulation of Pain / A consensus statement prepared in Brussels 16–18 January 1998 by the following Task Force of the European Federation of IASP Chapters // *European Journal of Pain* 1998 2: 203–209.
118. Исагулян Э.Д., Шабалов В.А. Методы нейростимуляции в лечении боли. *Manage Pain.* 2014; 4: 48–54.
119. Cruccu G., Aziz T.Z., Garcia-Larrea L., et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2007. 14: 952–970.
120. Cruccu G., Garcia-Larrea L., Hansson P., et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European Journal of Neurology*, 2016 Oct; 23(10): 1489–99.
121. Wolter T. Spinal cord stimulation for neuropathic pain: current perspectives. *Journal of Pain Research.* 2014; 7: 651–663.
122. Sdrulla A.D., Guan Y., Raja S.N. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain Pract.* 2018 Mar 11.
123. Fontaine D., Hamani C., Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *Journal of Neurosurgery.* 2009; 110(2): 251–256.
124. Исагулян Э.Д., Томский А.А., Салова Е.М. и др. Результаты применения стимуляции моторной коры головного мозга в лечении хронических болевых синдромов. *Вопросы нейрохирургии № 6, 2015; 79: 46–60.*
125. Nguyen J.P., Nizard J., Keravel Y., Lefaucheur J.P. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nature Reviews Neurology.* 2011; 7(12): 699–709.
126. Sukul V.V., Slavin K.V. Deep Brain and Motor Cortex Stimulation. *Current Pain and Headache Reports.* 2014; 18(7): 427.
127. Valovska A., Peccora C.D., Philip C.N., et al. Sacral neuromodulation as a treatment for pudendal neuralgia. *Pain Physician.* 2014; 17(5): E645–E650.
128. Lipov E.G. Hybrid neurostimulator: simultaneous use of spinal cord and peripheral nerve field stimulation to treat low back and leg pain. *Progress in neurological surgery.* 2011; 24: 147–155.
129. Deer T.R., Pope J.E., Hayek S.M., et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation.* 2017 Feb; 20(2): 96–132.
130. Adler J.A., Lotz N.M. Intrathecal pain management: a team-based approach. *J Pain Res.* 2017 Nov 3; 10: 2565–2575.
131. Древал О.Н., Акатов О.В., Кривичкая Г.Н., Рябыкин М.Г. Патогенетическое обоснование противоболевых операций деструкции входных зон задних корешков при поражениях корешков спинного мозга. *Российский журнал боли.* 2003; 1 (1): 34–37.
132. Cetas J.S., Saedi T., Burchiel K.J. Destructive procedures for the treatment of nonmalignant pain: a structured literature review. *Journal of neurosurgery.* 2008 Sep; 109(3): 389–404.
133. Konrad P. Dorsal root entry zone lesion, midline myelotomy and anterolateral cordotomy. *Neurosurg Clin N Am.* 2014 Oct; 25(4): 699–722.
134. Парфенов В.А., Головачева В.А. Хроническая боль и ее лечение в неврологии. *ГЭОТАР-Медиа.* 2018; 288.
135. Li S., Li Q., Li Y. et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119479.
108. Heutink M., Post M.W., Luthart P., et al. Long-term outcomes of a multidisciplinary cognitive behavioural programme for coping with chronic neuropathic spinal cord injury pain. *J Rehabil Med* 2014; 46(6): 540–5.
109. Whitney A. Biofeedback: a way to regain some control over pain. *J Fam Pract.* 2014 Jun; 63(6 Suppl): S12–7.
110. Dosenovic S., Jelacic Kadic A., Miljanovic M., et al. Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Anesth Analg.* 2017 Aug; 125(2): 643–652.
111. Sdrulla A., Chen G. Minimally invasive procedures for neuropathic pain. *Pain Manag.* 2016 Apr; 6(2): 103–9.
112. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Kent J., et al. International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain.* 2013 Nov; 154(11): 2249–61.
113. Huynh T.M., Marret E., Bonnet F. Combination of dexamethasone and local anaesthetic solution in peripheral nerve blocks: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Anaesthesiol.* 2015 Nov; 32(11): 751–8.
114. Bhatia A., Flamer D., Shah P.S. Perineural steroids for trauma and compression-related peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2015 Jun; 62(6): 650–62.
115. Chou R., Hashimoto R., Friedly J., et al. Epidural Corticosteroid Injections for Radiculopathy and Spinal Stenosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Sep 1; 163(5): 373–81.
116. Vorobeychik Y., Sharma A., Smith C.C., et al. Standards Division of the Spine Intervention Society. The Effectiveness and Risks of Non-Image-Guided Lumbar Interlaminar Epidural Steroid Injections: A Systematic Review with Comprehensive Analysis of the Published Data. *Pain Med.* 2016 Dec; 17(12): 2185–2202.
117. Gybels J., Erdine S., Maeyaert J., et al (EFIC) Neuromodulation of Pain / A consensus statement prepared in Brussels 16–18 January 1998 by the following Task Force of the European Federation of IASP Chapters // *European Journal of Pain* 1998 2: 203–209.
118. Isagulyan E.D., Shabalov V.A. [Neurostimulation techniques in the treatment of pain]. *Manage Pain.* 2014; 4: 48–54.
119. Cruccu G., Aziz T.Z., Garcia-Larrea L., et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2007. 14: 952–970.
120. Cruccu G., Garcia-Larrea L., Hansson P., et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European Journal of Neurology*, 2016 Oct; 23(10): 1489–99.
121. Wolter T. Spinal cord stimulation for neuropathic pain: current perspectives. *Journal of Pain Research.* 2014; 7: 651–663.
122. Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain Pract.* 2018 Mar 11.
123. Fontaine D., Hamani C., Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *Journal Of Neurosurgery.* 2009; 110(2): 251–256.
124. Isagulyan E.D., Tomskij A.A., Salova E.M., et al. [The results of the use of stimulation of the motor cortex in the treatment of chronic pain syndromes]. *Voprosy neirohirurgii*, 6 (79), 2015. pp 46–60.
125. Nguyen J.P., Nizard J., Keravel Y., Lefaucheur J.P. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nature Reviews Neurology.* 2011; 7(12): 699–709.
126. Sukul V.V., Slavin K.V. Deep Brain and Motor Cortex Stimulation. *Current Pain and Headache Reports.* 2014; 18(7): 427.
127. Valovska A., Peccora C.D., Philip C.N., et al. Sacral neuromodulation as a treatment for pudendal neuralgia. *Pain Physician.* 2014; 17(5): E645–E650.
128. Lipov E.G. Hybrid neurostimulator: simultaneous use of spinal cord and peripheral nerve field stimulation to treat low back and leg pain. *Progress in neurological surgery.* 2011; 24: 147–155.
129. Deer T.R., Pope J.E., Hayek S.M., et al. The Polyanalgesic Consensus Conference (PACC): Recommendations on Intrathecal Drug Infusion Systems Best Practices and Guidelines. *Neuromodulation.* 2017 Feb; 20(2): 96–132.
130. Adler J.A., Lotz N.M. Intrathecal pain management: a team-based approach. *J Pain Res.* 2017 Nov 3; 10: 2565–2575.
131. Dreval O.N., Akatov O.V., Krivickaya G.N., Ryabykin M.G. [Pathogenetic rationale for analgesic operations of the destruction of the input zones of the posterior roots with lesions of the roots of the spinal cord]. *Rossiyskiy zhurnal boli.* 2003; 1 (1):34–37.
132. Cetas J.S., Saedi T., Burchiel K.J. Destructive procedures for the treatment of nonmalignant pain: a structured literature review. *Journal of neurosurgery.* 2008 Sep; 109(3): 389–404.
133. Konrad P. Dorsal root entry zone lesion, midline myelotomy and anterolateral cordotomy. *Neurosurg Clin N Am.* 2014 Oct; 25(4): 699–722.
134. Parfenov V.A., Golovacheva V.A. [Chronic pain and it's treatment in neurology]. *GEOTAR-Media.* 2018. 288 p.
135. Li S, Li Q, Li Y et al. Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0119479.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Методология создания рекомендаций APPENDIX 1. Methodology of creating recommendations

Методы, использованные для сбора и селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации результатов клинических исследований, вошедшие в базы данных MEDLINE и EMBASE по 2017 г. включительно. Глубина поиска составила 30 лет.

Методы, использованные для оценки силы рекомендаций и класса (уровня) доказательств:

Оценка значимости в соответствии с рейтинговыми схемами оценки (табл. 1 и 2);
Консенсус экспертов.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Table 1. Rating scheme for assessing the strength of recommendations

Сила рекомендаций	Описание значимости
A	Сильная (обязательные)
B	Средняя (рекомендуемые)
C	Слабая (возможные)

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки класса (уровня) доказательств

Table 2. Rating scheme for assessing the class (level) of evidence

Классы (уровни) доказательств	Описание
Класс I (уровень A)	Большие двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, а также данные, полученные при метаанализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований
Класс II (уровень B)	Небольшие рандомизированные и контролируемые исследования, при которых статистические данные построены на небольшом числе больных
Класс III (уровень C)	Нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов
Класс IV (уровень D)	Выработка консенсуса группой экспертов по определённой проблеме

Методы, использованные для анализа доказательств:

Обзоры опубликованных метаанализов, систематические и несистематические обзоры результатов исследований, Европейские и Американские клинические рекомендации.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

Клинические рекомендации построены на анализе доступных научных публикаций, в том числе международ-

ных клинических рекомендаций, посвященных диагностике и лечению невропатической боли (НБ).

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств методология, использованная в каждом исследовании, изучалась для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок вследствие субъективного фактора каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Различия в оценках обсуждались группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблица доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базировалась на клиническом опыте экспертов – составителей рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился, публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Предварительные версии настоящих рекомендаций были рецензированы независимыми экспертами, которые высказали свое мнение о том, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций.

Получены комментарии врачей первичного звена и специалистов профильных учреждений о доходчивости рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия также была направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, регистрировались вносимые в рекомендации изменения. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящие рекомендации были представлены для дискуссии в виде предварительной версии на конференции Российского общества по изучению боли (РОИБ) «Медицина боли – от понимания к действию» 17 мая 2018 г.

Проект рекомендаций также рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, а риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A–C) и классы (уровни) доказательности (I, II, III, IV) приводятся при изложении текста рекомендаций.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Классификация причин НБ (адаптировано из R. Baron и соавт., 2010) APPENDIX 2. Classification of causes of neuropathic pain (Adapted from R. Baron et al., 2010)

Периферические мононевропатии, радикулопатии

Фокальные, мультифокальные:

- Фантомная боль, боль в культе, боль вследствие перерыва нерва (частичного или полного), неврома
- Туннельные невропатии
- Радикулопатии
- Постмастэктомическая и постторакотомическая невропатия, плексопатия
- Опоясывающий лишай и постгерпетическая невралгия
- Диабетическая невропатия, диабетическая амиотрофия, ишемическая невропатия. Опухоль периферического нерва, радиационная плексопатия
- Тригеминальная или глоссофарингеальная невралгия, другие синдромы сосудистого сдавления нервов

Полиневропатии, множественные невропатии

- Обменно-метаболические – диабет, алкоголизм, гипотиреоз, Бери-Бери, пеллагра, другие гиповитаминозы
- Лекарственные – антиретровирусные препараты, цисплатин, оксаплатин, дисульфирам, этамбутол, изониазид, нитрофурантоин, талидомид, метилтиоурацил, винкристин, хлорамфеникол, метронидазол, доцетаксел, препараты золота и др.
- Токсические – акриламид, мышьяк, этиленоксид, пентахлорофенол, таллий
- Наследственные – амилоидная невропатия, болезнь Фабри, болезнь Шарко-Мари-Тута типы 5 и 2В
- Паранеопластические – периферическая полиневропатия, вызванная карциномой, миелома
- Инфекционные и дисиммунные – острая и хроническая воспалительная демиелинизирующая и аксональная полиневропатия (синдром Гийена-Барре), боррелиоз, ВИЧ
- Другие полиневропатии – эритромиелалгия, идиопатическая тонковолокночная полиневропатия, «траншейная» невропатия

Центральная невропатическая боль

- Сосудистые поражения головного и спинного мозга, включающие инфаркт, геморрагический инсульт и сосудистую мальформацию
- Травматическое повреждение спинного мозга, в том числе ятрогенная кордотомия вследствие оперативного вмешательства
- Травматическое повреждение головного мозга
- Рассеянный склероз
- Сирингомиелия и сирингобульбия
- Опухоли головного и спинного мозга
- Нейросифилис, нейросаркоидоз, миелит, оптикомиелит
- Болезнь Паркинсона

Комплексный регионарный болевой синдром

- Комплексный регионарный болевой синдром I и II типов

Сочетанные болевые синдромы: НБ + ноцицептивная боль

- Хроническая боль в спине с радикулопатией
- Боль при онкологических заболеваниях с поражением нервных стволов и сплетений
- Боль при травмах конечностей с повреждением периферических нервов

ПРИЛОЖЕНИЕ 3. Определение, критерии диагноза, классификация и варианты кодирования хронической невропатической боли в МКБ-11

APPENDIX 3. Definition, criteria for diagnosis, classification and coding options for chronic neuropathic pain in ICD-11

Определение. Хроническая невропатическая боль (НБ) – боль, связанная с повреждением или заболеванием соматосенсорной нервной системы. Боль может быть спонтанной или вызванной, сопровождается гипералгезией или аллодинией. Для постановки диагноза НБ требуется наличие заболевания, приводящего к повреждению соматосенсорной нервной системы и нейроанатомически логичного распределения боли и сенсорных расстройств. Негативные (например, снижение или утрата чувствительности) и позитивные (аллодиния, гипералгезия) сенсорные симптомы должны соответствовать области, иннервируемой поврежденной структурой нервной системы. Диагностические методы для выявления заболевания соматосенсорной нервной системы могут включать: магнитно-резонансную и рентгеновскую компьютерную томографию, позволяющие подтвердить, например, наличие инсульта или рассеянного склероза, компрессию спинномозгового корешка; электронейромиографию, исследование вызванных соматосенсорных потенциалов и мигательного рефлекса, биопсию поверхностных кожных нервов и т.д. Значение выявленных изменений при проведении вышеуказанных исследований, тем не менее, следует трактовать только в комплексе с клинической картиной.

НБ является источником снижения физической активности, ухудшения качества жизни, эмоционального дистресса и психосоциальных проблем и требует комплексного мультимодального лечения в форме фармакотерапии в качестве его основы.

Критерии диагноза:

Наличие постоянной или рецидивирующей боли длительностью ≥ 3 месяцев и присутствие как минимум

пунктов А и D. Присутствие пунктов В и С увеличивают вероятность диагноза.

- A. Боль характеризуется одним из следующего:
 - A.1. Наличие заболевания или повреждения соматосенсорной нервной системы в анамнезе
 - A.2. Нейроанатомически логичное (дерматомное) распределение боли
- B. Боль сопровождается наличием сенсорных симптомов с нейроанатомическим распределением
- C. Дополнительные методы диагностики подтверждают повреждение или заболевание соматосенсорной нервной системы, объясняющее боль
- D. Боль не объясняется другим заболеванием, сопровождающимся хронической болью

Классификация. НБ может быть периферической или центральной.

Хроническая центральная НБ в МКБ-11 представлена следующими рубриками:

- НБ вследствие повреждения спинного мозга
- НБ вследствие повреждения головного мозга
- Постинсультная боль
- Боль при рассеянном склерозе

Хроническая периферическая НБ в МКБ-11 имеет следующую рубрификацию:

- НБ вследствие повреждения периферического нерва
- Хроническая болевая полиневропатия
- Хроническая болевая радикулопатия
- Тригеминальная невралгия (идиопатическая, вторичная)
- Постгерпетическая невралгия
- Каузалгия (синоним – комплексный регионарный болевой синдром II типа)

ПРИЛОЖЕНИЕ 4. Наиболее распространенные варианты НБ, особенности клинической картины и терапии

APPENDIX 4. The most common NeP conditions, clinical features and therapy

Эпидемиология, определение, клинические варианты	Клинические особенности болевого синдрома	Фармакотерапия НБ	Дополнительные методы
НБ при сахарном диабете. (Болевая диабетическая полиневропатия, ДПН)	В типичных случаях характерны стреляющие, ноющие боли, чаще в ногах, жжение, парестезии («покалывание иголок», «ползание мурашек»), онемение, усиливающиеся в ночное время. Могут возникать резкие стреляющие, пульсирующие и обжигающие боли	Первая линия: габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин*, амитриптилин Вторая линия: лидокаин 5% пластырь, капсаицин 8% пластырь, трамадол Третья линия: оксикодон, тапентадол, морфин, инъекции ботулинического токсина типа А подкожно*	Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, комплексы витаминов группы В в высоких дозах, ацетил-L-карнитин. КПТ, ТМС, методы хирургической нейростимуляции. Терапия нарушений сна, тревоги и депрессии при их наличии

	Эпидемиология, определение, клинические варианты	Клинические особенности болевого синдрома	Фармакотерапия НБ	Дополнительные методы
Полиневропатия (ПНП) тонких волокон	ПНП тонких волокон (ПНП, зависящая от длины нервов) возникает вследствие большого количества причин: метаболических, токсических, аутоиммунных, наследственных и др. Характеризуется сочетанием дистальных (чаще в ногах) расстройств поверхностной чувствительности и симптомов периферической автономной недостаточности (тахикардия покоя, ортостатическая гипотония, гастроинтестинальная и сексуальная дисфункции). При ЭНМГ патологии не выявляется. Могут быть изменения при КСТ и количественном автономном тестировании. Согласно последним данным, может составлять до 16% от всех пациентов, обращающихся по поводу НБ	Характерна спонтанная боль, часто высокоинтенсивная, обычно жгучая и колющая, может быть зуд. Практически всегда присутствует аллодиния	Первая линия: габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин* Вторая линия: капсаицин 8% пластырь, трамадол Третья линия: сильные опиоиды, инъекции ботулинического токсина типа А подкожно**	Патогенетическая терапия заболевания, вызвавшего полиневропатию тонких волокон. Терапия автономных нарушений. Терапия нарушений сна, тревоги и депрессии при их наличии
Постгерпетическая невралгия (ПГН)	Для ПГН характерна боль, сохраняющаяся в течение 1–6 месяцев после исчезновения герпетических высыпаний вследствие перенесенного опоясывающего лишая (Herpes zoster). Встречается у 20–45% пациентов старше 50 лет, перенесших острую герпес-вирусную инфекцию. Типичная локализация – дерматом средне-грудного отдела позвоночника, реже кожная проекция тройничного нерва	Выделяют три основных, нередко существующих одновременно, варианта боли: 1) постоянная боль, которая может описываться как глубокая, тупая, давящая или жгучая; 2) пароксизмальная боль – внезапно возникающая пронзающая, острая, спонтанная; 3) аллодиния. Характерна высокая интенсивность и длительность боли	Первая линия: лидокаин 5% пластырь, габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин*, амитриптилин Вторая линия: трамадол, капсаицин 8% пластырь, инъекции ботулинического токсина типа А подкожно* Третья линия: оксикодон, морфин, тапентадол	Комбинации витаминов группы В в высоких дозах. КПТ, ТМС, ганглионарные блокады, методы хирургической нейростимуляции. Профилактика ПГН (вакцинопрофилактика, раннее агрессивное лечение опоясывающего лишая). Терапия нарушений сна, тревоги и депрессии при их наличии
Компрессионная радикулопатия	Радикулопатия – нарушение сенсорной и/или моторной функции в результате поражения спинальных нервов или корешков. Симптомы могут включать боль, онемение, мышечную слабость, вегетативные расстройства в зоне иннервации соответствующего спинномозгового нерва/ корешка. Данные по частоте встречаемости варьируют, тем не менее, считается, что радикулопатия составляет 1–2% от всех обращений по поводу острой боли в спине. Боль при радикулопатии имеет сочетанный характер	Болевой синдром характеризуется наличием интенсивных острых простреливающих, реже – жгучих болей, парестезий и других сенсорных нарушений, иррадиирующих в дистальную зону дерматома и сочетающихся со снижением чувствительности в зоне иннервации соответствующего корешка, реже – с двигательными нарушениями в зоне пораженного корешка	Первая линия: габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин*, амитриптилин Вторая линия: Трамадол Третья линия: оксикодон	Комбинации витаминов группы В в высоких дозах. КПТ, ТМС, эпидуральные блокады, методы хирургической нейростимуляции. Терапия нарушений сна, тревоги и депрессии при их наличии

	Эпидемиология, определение, клинические варианты	Клинические особенности болевого синдрома	Фармакотерапия НБ	Дополнительные методы
Тригеминальная невралгия (ТГН)	ТГН – повторяющиеся эпизоды внезапной, обычно односторонней, интенсивной, кратковременной боли в зоне иннервации одной или нескольких ветвей тройничного нерва. Распространенность 4–28,9 на 100 тыс. популяции. Частота увеличивается с возрастом, женщины страдают в 1,7 раза чаще. Варианты ТГН – классическая (нейроваскулярный конфликт), идиопатическая, вторичная (при РС, опухолях, после инсультов в области ствола головного мозга)	Боль описывается пациентами как жгучая, простреливающая, прокальвающая, молниеносная. Боль имеет одностороннюю локализацию. Провокаторами приступа ТН являются разговор, еда, расчесывание волос, чистка зубов, бритье, прикосновение, дуновение ветра и т.д.	Первая линия: карбамазепин. Вторая линия: габапентин, прегабалин, окскарбазепин, трамадол. Третья линия: баклофен, ламотриджин, фенитоин, инъекции ботулинического токсина типа А*	КПТ, гипнотерапия, БОС и др. Микроваскулярная декомпрессия, методы хирургической нейростимуляции. Стереотаксическая радиохирургия и другие деструктивные операции в случае резистентности
Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС)	Выделяют КРБС I и II типов: тип I (ранее известный как «рефлекторная симпатическая дистрофия») не связан с прямым повреждением нерва, тип II (ранее известный как «каузалгия»), развивается после непосредственного повреждения нерва. Тип I встречается с частотой 5,5 на 100 тыс., тип II – 4,4 на 100 тыс. популяции. Для постановки диагноза требуется наличие: – повреждающего события или длительной иммобилизации; – продолжительной боли, аллодинии или гиперальгезии, непропорциональной силе повреждающего фактора; – вегетативно-трофических расстройств в анамнезе или при осмотре (отек, изменением окраски кожных покровов, локальные изменения кожной температуры, нарушение потоотделения, изменение скорости роста ногтей и волос, локальный остеопороз). Отсутствует другая причина боли и дисфункции	Боль ноющего или ломящего характера и ощущение жжения в пределах одной конечности (чаще в дистальных ее отделах) в сочетании с чувствительными нарушениями (гипо- или анестезией, гиперпатией, аллодинией) и вегетативно-трофическими расстройствами	Первая линия – нет. Вторая линия: ТЦА, ламотриджин, трамадол, сильные опиоиды, габапентин, прегабалин. Третья линия: пластырь с 5% лидокаином, диметилсульфоксид 50% крем, инъекции ботулинического токсина типа А подкожно*	Бифосфонаты в случае нарушения костного обмена. Физические упражнения, зеркальная терапия и другие методы визуализации, иммобилизация конечности (ортезы, брейсы), КПТ. Симпатические блокады нервов и ганглиев, методы хирургической нейростимуляции. Терапия нарушений сна, тревоги и депрессии при их наличии

	Эпидемиология, определение, клинические варианты	Клинические особенности болевого синдрома	Фармакотерапия НБ	Дополнительные методы
Синдром запястного канала (СЗК)	СЗК – туннельная невропатия срединного нерва, проявляющаяся болью и снижением поверхностных видов чувствительности в I–III и половине IV пальца кисти. Частота встречаемости СЗК в популяции – 3–5%. Боль носит сочетанный характер. Частота НБ при СЗК – 50–92%	На ранних стадиях боль возникает в основном ночью, сопровождается покалыванием в руке и пальцах (brachialgia paraesthetica posturna). Боль может иррадиировать из кисти в область предплечья и плеча. Встряхивание кистью обычно облегчает симптомы. При пробуждении сохраняется ощущение скованности в кисти. На более поздних стадиях присоединяется дневная скованность и неловкость в кисти и затем атрофия мышц тенара	Первая линия: габапентин. Вторая и третья линии: прегабалин ТЦА, трамадол, сильные опиоиды, пластырь с 5% лидокаином	Иммобилизация кисти (ортезы, брейсы). Комплексы витаминов группы В в высоких дозах. Периневральные блокады с ГК. ЧЭНС, фонофорез с ГК, лечебная гимнастика. Хирургическое лечение – декомпрессия срединного нерва в случае фармакорезистентности и выраженного болевого синдрома, при наличии грубых симптомов выпадения. Лечение основного заболевания (гипотиреоз, заболевания соединительной ткани, эндокринно-обменные нарушения) при его наличии
НБ после спинальной травмы	Возникает у почти 70% больных в течение года от момента травмы. Выделяют боль ниже уровня поражения и боль на уровне травмы. Боль не связана с движением, воспалением и локальным повреждением тканей	Характеризуется пациентами как пощипывающая, покалывающая, стреляющая, изнуряющая, тянущая, раздражающая, жгучая, перемежающаяся, стреляющая, «как удар током»	Первая линия: габапентин. Вторая и третья линии: прегабалин ТЦА, трамадол, сильные опиоиды, пластырь с 5% лидокаином Первая линия: габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин*, amitriptilin. Вторая и третья линии: трамадол, тапентадол, сильные опиоиды	КПТ, ЧЭНС, методы хирургической нейростимуляции, интратекальная терапия. Терапия нарушений сна, тревоги и депрессии при их наличии
НБ при рассеянном склерозе (РС)	Болевой синдром встречается у 14–23% пациентов с РС. Известны различные варианты НБ при РС: чаще отмечается дизестезическая боль в конечностях и ТГН, реже боль вследствие спастичности, феномен Лермитта, болезненные мышечные спазмы. Болевой синдром часто носит сочетанный характер, может сочетаться с СМБ. В 5–6% случаев боль может быть первым проявлением РС. У части больных возникает остро в момент обострения, у части – постепенно, вне обострения	Дизестезическая боль может иметь разнообразную нейроанатомическую представленность («мозаичный» тип распределения боли). Для феномена Лермитта характерна внезапная транзиторная боль, напоминающая удар электрическим током, которая быстро распространяется вниз по спине и иррадирует в ноги, возникающая при наклоне головы вперед	Первая линия: габапентин, прегабалин, дулоксетин, венлафаксин*, amitriptilin, Карбамазепин при ТГН Вторая линия: трамадол, каннабиноиды*	Специфическая терапия РС (пульс-терапия, ПИТРС), КПТ, лечение эмоционально-аффективных расстройств
Центральная постинсультная боль	Встречается у 1–12% от всех больных, перенесших инсульт. Возникает при инсультах в таламусе, коре, реже в стволе головного мозга, внутренней капсуле и при др. локализациях повреждения соматосенсорной нервной системы на уровне головного мозга. Боль возникает чаще в интервале от 1 до 6 месяцев после инсульта, иногда через более продолжительный интервал	Характерно большое количество дескрипторов, у 90% больных отмечается патологическая реакция на холод, аллодиния, гиперальгезия	Первая линия: габапентин, прегабалин, amitriptilin. Вторая линия: трамадол, дулоксетин, венлафаксин*, ламотриджин. В резистентных случаях комбинация amitriptilina и габапентиноидов	Методы хирургической нейростимуляции, методы рефлекторного обезболивания. Физические упражнения, зеркальная терапия и другие методы визуализации, КПТ, лечение эмоционально-аффективных расстройств

	Эпидемиология, определение, клинические варианты	Клинические особенности болевого синдрома	Фармакотерапия НБ	Дополнительные методы
НБ при ревматологических заболеваниях	Дистальная сенсомоторная полиневропатия, туннельные невропатии, мононевропатии сочетание туннельных синдромов и полиневропатии, шейная миелопатия могут наблюдаться у порядка 40% больных с ревматоидным артритом. Моно- и полиневропатии отмечаются у больных системной склеродермией. НБ боль может быть осложнением артропластики суставов в 10–15% случаев	Особенности болевого синдрома будут определяться заболеванием, вызвавшим НБ	Выбор терапии НБ будет определяться заболеванием, явившимся причиной поражения нервной системы	Дополнительная терапия подбирается в зависимости от причины НБ
НБ после оперативных вмешательств	НБ наиболее часто встречается после ампутаций, мастэктомий, торакотомий, кардиохирургических вмешательств, герниопластики и др. Причины: интраоперационное повреждение нерва – разрез, растяжение, компрессия, ушивание и/или ущемление в швах	Жгучая или ноющая боль в зоне иннервации нерва, находящегося в области хирургического поля, сопровождающаяся аллодинией, гиперальгезией и нарушением температурной чувствительности. НБ может возникать сразу после операций или быть отсроченной (от 1 мес до 1 года)	Первая линия – нет. Вторая линия: габапентин, прегабалин, ТЦА, трамадол, сильные опиоиды, пластырь с 5% лидокаином Третья линия: инъекции ботулинического токсина типа А подкожно*	Профилактика развития НБ после операции: выявление наличия НБ перед операцией и максимально полное её купирование, адекватное пре-, интра- и постоперационное обезболивание, использование менее инвазивных хирургических техник. При необходимости – декомпрессия нерва. Эпидуральные инъекции, методы хирургической нейростимуляции
НБ в онкологии	Боль чаще носит сочетанный характер. Частота встречаемости НБ достигает 33–40% случаев, а в терминальной стадии заболевания увеличивается до 90%. Причины НБ: 1. Опухолевые поражения ЦНС и периферических нервов. 2. Осложнения опухолевого процесса (переломы, лимфостаз и др.). 3. Осложнения противоопухолевого лечения: – хирургического (фантомная боль, постмастэктомический болевой синдром и др.); – лекарственного (химио-индуцированная полиневропатия); – лучевой терапии (лучевая миелопатия); 4. Системные метаболические нарушения (неопластические и парнеопластические)	Клинические особенности болевого синдрома вариabельны и зависят от его непосредственной причины	Лечение боли согласно «Лестнице обезболивания ВОЗ», при наличии НБ применение адъювантной терапии – антидепрессантов (ТЦА) и антиконвульсантов (габапентин, прегабалин). Другие препараты 1–3 линии терапии НБ при необходимости	Малоинвазивные методы лечения боли, методы хирургической нейростимуляции. Интратекальная терапия. При необходимости – деструктивные малоинвазивные или оперативные вмешательства. Терапия нарушений сна, тревоги и депрессии при их наличии

* – у препарата отсутствует показание или он не зарегистрирован для лечения НБ в России.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5. Диагностический вопросник невропатической боли DN4 APPENDIX 5. Neuropathic pain diagnostic questionnaire DN4

Пожалуйста, заполните этот опросник, отметив галочкой один ответ для каждого пункта в приведенных ниже 4-х вопросах.

Собеседование с пациентом		
Вопрос 1: 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 как от ударов током	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Вопрос 2: 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		
Вопрос 3: 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"/>
Вопрос 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:		
	Да	Нет
10. проведя в этой области кисточкой	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Didier Bouhassira et al. Pain 114 (2005) 29–36.

ПРИЛОЖЕНИЕ 6. Вопросник painDETECT
APPENDIX 6. painDETECT questionnaire

painDETECT
ОПРОСНИК ПО БОЛИ

Дата: _____ Пациент: Фамилия: _____ Имя: _____

Как бы Вы оценили интенсивность боли, которую испытываете сейчас, в настоящий момент?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

боли нет максимальная

Как бы Вы оценили интенсивность наиболее сильного приступа боли за последние 4 недели?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

боли не было максимальная

В среднем, насколько сильной была боль в течение последних 4 недель?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

боли не было максимальная

Отметьте крестиком картинку, которая наиболее точно отражает характер протекания боли в Вашем случае:

Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности

Непрерывная боль с периодическими приступами

Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними

Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними

Пожалуйста, заштрихуйте на рисунке одну область, где Вы испытываете наиболее сильную боль

Отдает ли боль в другие области тела?
да нет

Если отдает, пожалуйста, укажите стрелочкой, в каком направлении.

Испытываете ли Вы ощущение жжения (например, как при ожоге крапивой) в области, которую отметили на рисунке?

совсем нет едва заметное незначительное умеренное сильное очень сильное

Ощущаете ли Вы покалывание или пощипывание в области боли (как покалывание от онемения или слабого электрического тока)?

совсем нет едва заметное незначительное умеренное сильное очень сильное

Возникают ли у Вас болезненные ощущения в указанной области при легком соприкосновении (с одеждой, одеялом)?

совсем нет едва заметные незначительные умеренные сильные очень сильные

Возникают ли у Вас резкие приступы боли в указанной области, как удар током?

совсем нет едва заметные незначительные умеренные сильные очень сильные

Возникают ли у Вас иногда болезненные ощущения в указанной области при воздействии холодного или горячего (например, воды, когда Вы моетесь)?

совсем нет едва заметные незначительные умеренные сильные очень сильные

Ощущаете ли Вы онемение в указанной области?

совсем нет едва заметное незначительное умеренное сильное очень сильное

Вызывает ли боль легкое нажатие на указанную область, например, нажатие пальцем?

совсем нет едва заметную незначительную умеренную сильную очень сильную

(заполняется врачом)

совсем нет	едва заметное	незначительное	умеренное	сильное	очень сильное
<input type="checkbox"/> x 0 = 0	<input type="checkbox"/> x 1 =	<input type="checkbox"/> x 2 =	<input type="checkbox"/> x 3 =	<input type="checkbox"/> x 4 =	<input type="checkbox"/> x 5 =

Общее количество баллов **из 35**

painDETECT®

Подсчет баллов в опроснике по боли

Дата: _____ Пациент: Фамилия: _____ Имя: _____

Пожалуйста, укажите общее количество баллов, которое Вы получили в опроснике по боли:

Общее количество баллов

Пожалуйста, подсчитайте количество баллов с учетом отмеченных типов боли, а также с учетом ответа на вопрос о распространении боли. Затем, суммируйте полученное число с общим количеством баллов, чтобы получить итоговое количество баллов:



Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности

0



Непрерывная боль с периодическими приступами

-1

если отмечена эта картинка, или



Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними

+1

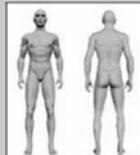
если отмечена эта картинка, или



Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними

+1

если отмечена эта картинка



Боль отдает в другие области?

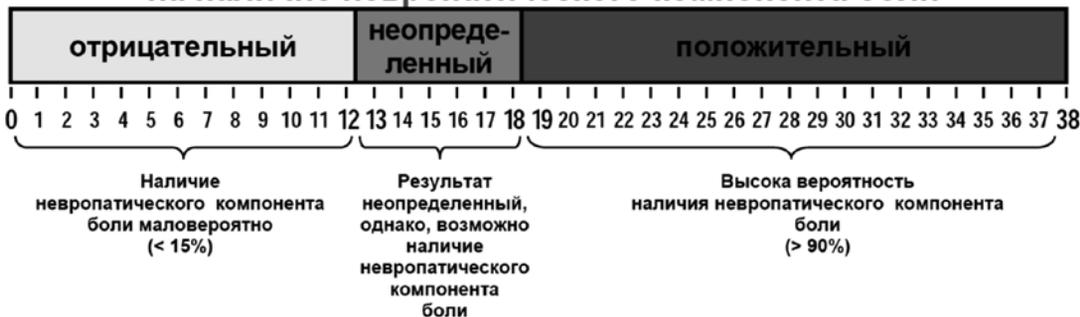
+2

если отдает

Итоговое количество баллов

Результаты обследования

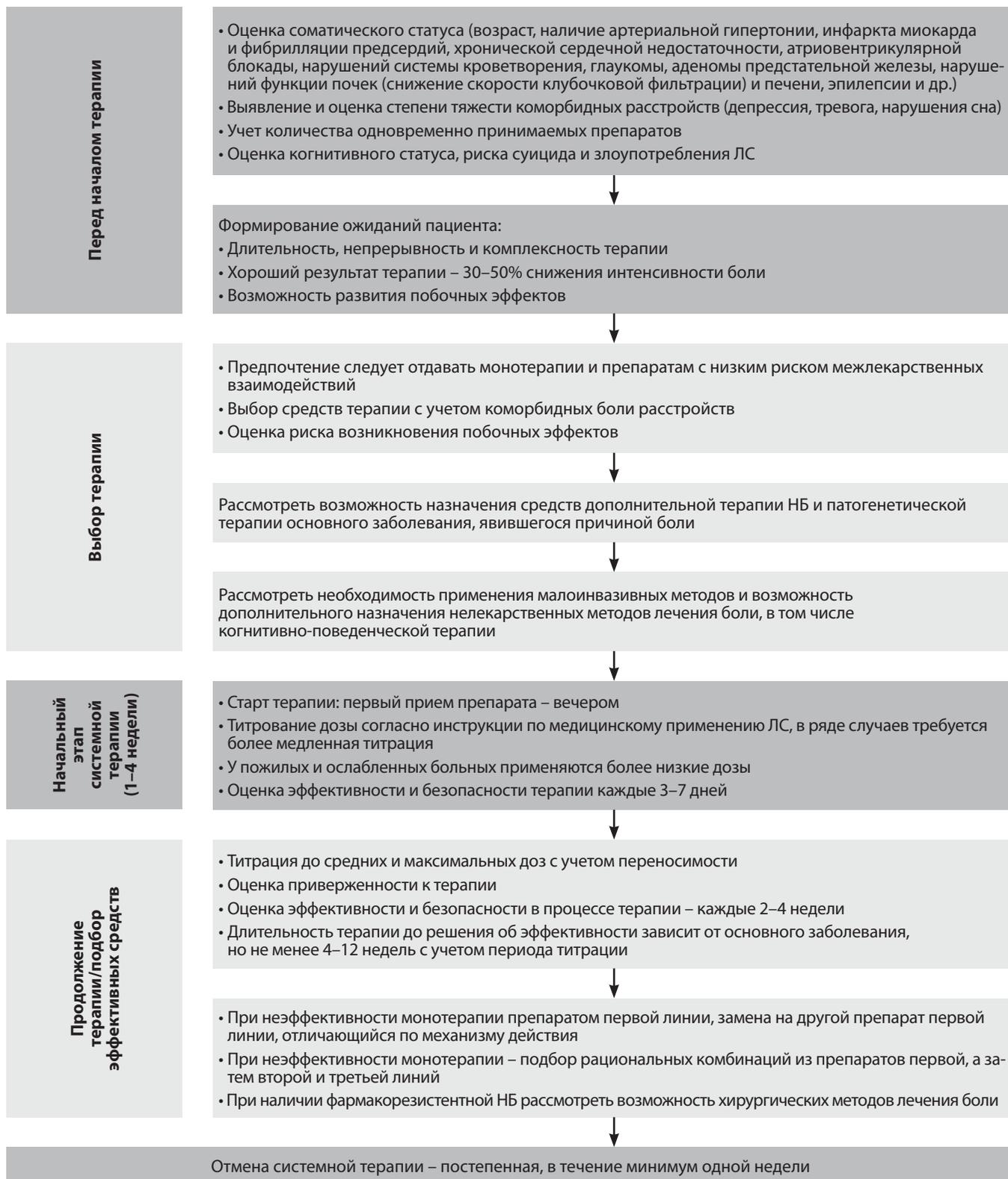
на наличие невропатического компонента боли



Данный опрос не заменяет врачебной диагностики. Он используется для обследования на наличие невропатического компонента боли.



ПРИЛОЖЕНИЕ 7. Принципы и подходы к терапии невропатической боли APPENDIX 7. Principles and approaches to the treatment of neuropathic pain



ПРИЛОЖЕНИЕ 8. Препараты для фармакотерапии НБ в зависимости от уровня доказательности (адаптировано из Finnerup N. et al., 2015)

APPENDIX 8. Pharmacotherapy of NeP depending on the level of evidence (adapted from Finnerup N. et al., 2015)

Препарат	Режим дозирования	Противопоказания	Особые указания и меры предосторожности	Возможные нежелательные явления	Примечания
Первая линия терапии					
Габапентин	Эффективная доза 1200–3600 мг, поделенные на 3 приема в сутки. Титрация, начиная с дозы 300 или 900 мг в сутки	Возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, дефицит лактазы, недостаточность лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция	Необходима коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек, пожилых и больных с тяжелой соматической патологией. Пациенты с суицидальными мыслями требуют дополнительного наблюдения. Пациенты, особенно пожилые, должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и нарушения равновесия	Головокружение, сонливость, периферические отеки, астения	Более медленное титрование дозы обеспечивает лучшую переносимость. Отмена габапентина – постепенная
Прегабалин	Эффективная доза 300–600 мг, поделенные на 2–3 приема в сутки. Титрация дозы, начиная с 25–75 мг 2–3 раза в сутки с шагом 3–7 дней	Возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, редкие наследственные заболевания, в т.ч. непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, нарушение всасывания глюкозы и галактозы	С осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью. У пожилых и больных почечной недостаточностью требуется коррекция дозы. Пациенты с лекарственной зависимостью в анамнезе и суицидальными мыслями требуют дополнительного наблюдения. Пациенты, особенно пожилые, должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и нарушения равновесия	Головокружение, сонливость, периферические отеки, повышение веса	Более медленное титрование дозы обеспечивает лучшую переносимость. Отмена прегабалина постепенная. Выписывается на рецептурных бланках формы № 148-1/у-88
Дулоксетин	Эффективная доза 60–120 мг 1 раз в сутки. Титрация, начиная с 30 мг в сутки в течение 7 дней или сразу однократное назначение 60 мг	Повышенная чувствительность к препарату, возраст до 18 лет, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), закрытоугольная глаукома, тяжелые нарушения функции печени и почек, одновременный прием с ингибиторами MAO	С осторожностью у пациентов с нарушением функции печени и почек, суицидальными мыслями, биполярным расстройством. Комбинации дулоксетина с антидепрессантами из других групп (ТЦА, СИОЗС) или трамадолом повышают риск развития серотонинового синдрома. Совместное применение дулоксетина и НПВП, требует назначения гастропротекции, например, с помощью ИПП, т.к. повышается риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Пациенты, особенно пожилые, должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и нарушения равновесия	Тошнота, рвота, запор, сонливость, сухость во рту, повышенная потливость, потеря аппетита, слабость, головокружение	Все пациенты перед назначением дулоксетина должны пройти скрининг на предмет наличия АГ, регулярно должен проводиться мониторинг АД на фоне терапии. Отмена дулоксетина – постепенная из-за риска развития синдрома отмены (ажитация, тревога, головная боль, анорексия, диарея и др.)

Препарат	Режим дозирования	Противопоказания	Особые указания и меры предосторожности	Возможные нежелательные явления	Примечания
Первая линия терапии					
Венлафаксин	Эффективная доза 150–225 мг в сутки. Титрация дозы, начиная с 37,5 мг 2 раза в сутки (для формы с замедленным высвобождением – 75 мг 1 раз в сутки) с шагом 4–14 дней	Гиперчувствительность, одновременный прием с ингибиторами MAO, тяжелые нарушения функции печени и почек, возраст моложе 18 лет	С осторожностью у пациентов с нестабильной стенокардией, АГ, недавно перенесенным инфарктом миокарда, закрытоугольной глаукомой, манией, суицидальными наклонностями, пожилых больных. Комбинации венлафаксина с антидепрессантами из других групп (ТЦА, СИОЗС) или трамадолом повышают риск развития серотонинового синдрома. Совместное применение венлафаксина и НПВП требует назначения гастропротекции, например, с помощью ИПП, т.к. повышается риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Пациенты, особенно пожилые, должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и нарушения равновесия	Часто: тошнота, сухость во рту, головная боль и потливость. Нечасто – инсомния, седация, головокружение, гипертензия и задержка мочеиспускания	Все пациенты перед назначением венлафаксина должны пройти скрининг на предмет наличия АГ, регулярно должен проводиться мониторинг АД на фоне терапии. Отмена венлафаксина – постепенная из-за риска развития синдрома отмены
Трициклические антидепрессанты (ТЦА)	Эффективная доза – 25–150 мг, поделенные на 1–2 приема в сутки. Титрация, начиная с дозы 10–25 мг с шагом 3–7 дней	Острая и восстановительная фаза инфаркта миокарда, нарушения ритма и проводимости, сердечная недостаточность. Гиперплазия предстательной железы, закрытоугольная глаукома, заболевания печени и/или почек с выраженным нарушением их функции. Наследственные заболевания, связанные с непереносимостью лактозы. Совместное назначение с ингибиторами MAO	С осторожностью у пациентов с ИБС, аритмией, гипертиреозом, у пожилых пациентов, имеющих факторы риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. У пожилых пациентов также повышается вероятность развития когнитивной дисфункции, пациенты, особенно пожилые, должны быть предупреждены о возможности развития головокружения и нарушения равновесия. Комбинации ТЦА с антидепрессантами из других групп (СИОЗС, ИОЗСН) или трамадолом повышают риск развития серотонинового синдрома	Сухость во рту, констипация, повышенное потоотделение, головокружение, тахикардия, ортостатическая гипотензия, седативный эффект, затруднение мочеиспускания	Регулярный ЭКГ-контроль рекомендуется проводить у всех пациентов старше 40 лет, особенно получающих высокие дозы этих лекарственных средств. Отмена ТЦА – постепенная из-за опасности развития различного рода осложнений (в т.ч. синдрома отмены) и усиления болевого синдрома
Карбамазепин	Эффективная доза 400–1200 мг в день, поделенные на 2–4 приема. Титрация, начиная с дозы 100–200 мг 1–2 раза в сутки с шагом не более чем 200 мг в сутки. Максимальная доза – 1600 мг	Противопоказан при АВ-блокаде, нарушении кроветворения, при острой перемежающейся порфирии, одновременно с ингибиторами MAO	С осторожностью у пациентов с ИБС, аритмией, гипотиреозом, гиперплазией предстательной железы, закрытоугольной глаукомой, с тяжелыми нарушениями функции печени и почек. У пожилых пациентов дозы следует подбирать с осторожностью	Головокружение, атаксия, сонливость, крапивница, мультиорганные реакции гиперчувствительности, васкулиты, лейкопения, тошнота, рвота, отеки, повышение массы тела	В процессе лечения рекомендуют проводить контроль функции печени, показателей крови. Препарат первой линии терапии только ТГН

Препарат	Режим дозирования	Противопоказания	Особые указания и меры предосторожности	Возможные нежелательные явления	Примечания
Вторая и третья линии терапии					
Капсаицин 8%, пластырь	1–4 пластыря на болезненную область на 30–60 мин однократно	Гиперчувствительность к действующему веществу	Поскольку возможно наличие ожогов, у пациентов с выраженной болью в месте наклеивания пластырь следует удалить, а кожу проверить на наличие химического ожога. Перед наклеиванием требуется премедикация. Повторное наклеивание не ранее чем через 90 дней	Местные эффекты: преходящее жжение в зоне аппликации, боль, покраснение и зуд, купируются самостоятельно. Нечасто: тахикардия, ощущение сердцебиения, кашель	Длительное много-разовое применение и его эффекты не до конца изучены
Лидокаин, пластырь	1–3 пластыря на болезненную область 1 раз в день до 12 час	Нарушение целостности кожных покровов в месте наложения, повышенная чувствительность к лидокаину и местным анестетиками из группы амидов	С осторожностью у пациентов с тяжелой сердечной, почечной и печеночной недостаточностью	Аллергический контактный дерматит (гиперемия в месте нанесения, кожная сыпь, крапивница, зуд), ангионевротический отек. При правильном применении развитие системных НЯ маловероятно	При постгерпетической невралгии можно применять в качестве первой линии терапии
Ботулинический токсин типа А (подкожно)	50–200 ЕД на болезненную область каждые 3 мес	Повышенная чувствительность к компонентам препарата, воспалительный процесс в месте инъекции, острая фаза инфекционных заболеваний	С осторожностью у пациентов с отягощенным аллергоanamнезом, наличием миастенических и миастеноподобных синдромов (в т.ч. синдром Ламберта-Итона), моторной невропатии	Боль, эритема, припухлость, онемение в месте инъекции. Нечасто: мышечная слабость, астения	Терапию должен проводить сертифицированный специалист
Трамадол	Эффективная доза 200–400 мг, поделенные на 2–3 раза в сутки. Титрация, начиная с дозы 50–100 мг в сутки с шагом 3–7 дней	Повышенная чувствительность к компонентам препарата, заболевания печени и/или почек с выраженным нарушением их функции, неконтролируемая эпилепсия, одновременный прием с ингибиторами MAO	С осторожностью у пациентов с повышенным риском суицида, склонности к злоупотреблению психоактивными веществами. Следует избегать совместного применения с ИОЗСН	Тошнота, головокружение, запор, повышенная сонливость, головная боль, рвота, зуд, диарея, астения, усиление потоотделения, одышка, сухость во рту	Риск злоупотребления и зависимости, выписывается на рецептурном бланке формы № 148-1/у-88
Тапентадол	Эффективная доза 200–400 мг в сутки, поделенные на 2 приема (для таблеток пролонгированного действия). Титрация со стартовой дозы 50 мг 2 раза в сутки с шагом в 3 дня. Максимальная доза – 500 мг в сутки	Повышенная чувствительность к компонентам препарата, одновременный прием с ингибиторами MAO, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, бронхиальная астма, возраст моложе 18 лет	С осторожностью следует назначать тапентадол у пациентов, получающих препараты, угнетающие ЦНС и дыхание (бензодиазепины, опиоиды, барбитураты, нейролептики, алкоголь), у больных с повышенным риском злоупотребления, пониженным АД	Тошнота, рвота, запор, сонливость, головокружение, головная боль	Отмена препарата постепенная. Выписывается на рецептурном бланке формы № 148-1/у-88

Препарат	Режим дозирования	Противопоказания	Особые указания и меры предосторожности	Возможные нежелательные явления	Примечания
Вторая и третья линии терапии					
Сильные опиоиды (морфин, оксикодон)	Индивидуальная титрация дозы	Гиперчувствительность к активным веществам; любое клиническое состояние пациента, при котором применение опиоидов противопоказано; угнетение дыхания с гипоксией и/или гиперкапнией; тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; легочное сердце; тяжелая бронхиальная астма; неопиоидная паралитическая кишечная непроходимость; печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести; возраст до 18 лет	Следует соблюдать осторожность при назначении опиоидов пожилым или ослабленным пациентам, пациентам с паралитической кишечной непроходимостью, вызванной опиоидами, при тяжелых нарушениях дыхания, микседеме, гипотиреозе, надпочечниковой недостаточности, токсическом психозе, желчнокаменной болезни, гиперплазии предстательной железы, алкоголизме и алкогольном делирии, панкреатите, повышении или снижении АД, при наличии в анамнезе ИБС, эпилепсии, пациентам, одновременно принимающим ингибиторы MAO и имеющим риск зависимости	Тошнота, запор, сонливость, головокружение, сухость кожи и рвота. Возможны когнитивные нарушения, изменения со стороны эндокринной и иммунной систем, усиление гиперальгезии	Следует придерживаться общих правил назначения опиоидных анальгетиков. Рецепт формы № 107/у-НП

ПРИЛОЖЕНИЕ 9. Принципы применения опиоидов при НБ APPENDIX 6. Principles of use of opioids in NeP

Принципы применения опиоидов при НБ	
1	Провести повторную оценку необходимости применения и взвесить пользу и риск перед назначением препарата. Изучить анамнез на предмет наличия злоупотребления и зависимости. Исключить наличие депрессии
2	Сформировать ожидания от лечения, объяснить больному его роль в процессе безопасной терапии и мониторинге эффективности
3	Начинать терапию с более низких доз с постепенной титрацией. Проводить мониторинг ежедневной дозы; по достижении дозы равной 50 мг в морфиновом эквиваленте повторно оценить баланс пользы и риска
4	Обеспечивать мониторинг побочных эффектов и осложнений терапии, включая злоупотребление и привыкание
5	Прекратить терапию в случае неэффективности или когда риск перевешивает пользу. Оценку риска пользы рекомендуется проводить через 1–4 недели от начала терапии, затем – каждые 3 месяца

ПРИЛОЖЕНИЕ 10. Общие показания и противопоказания для хирургического лечения невропатической боли

APPENDIX 10. General indications and contraindications for the surgical treatment of neuropathic pain

Общие показания для нейрохирургического лечения

- Наличие фармакорезистентной центральной или периферической НБ
- Недостаточная эффективность комплексного консервативного лечения в течение 3 месяцев или наличие непереносимых побочных эффектов медикаментозной терапии

Общие противопоказания для проведения нейрохирургического лечения

- Тяжелая сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации
- Некурабельная лекарственная зависимость
- Отрицательные результаты психолого-психиатрического обследования:
 - психические нарушения с явными признаками соматизации или рентной установкой;
 - психические заболевания – шизофрения, бредовые и другие навязчивые состояния, галлюцинации, первичная депрессия или биполярное расстройство, «маскирующиеся» болевым синдромом, а также любые расстройства психики, одним из проявлений которых является психогенная боль;
 - выраженные функциональные психосоматические расстройства, неврозы, астенодепрессивные состояния, истероидные и психопатоподобные расстройства (в данных случаях решение принимается на основании заключения психиатра индивидуально в каждом конкретном случае);
 - наличие в анамнезе суицидальных попыток, сопровождающих тяжелую психическую патологию.

ПРИЛОЖЕНИЕ 11. Показания, противопоказания и критерии отбора пациентов для лечения хронической фармакорезистентной невропатической боли методами хирургической нейромодуляции

APPENDIX 11. Indications, contraindications and criteria for the selection of patients for the treatment of chronic pharmacoresistant neuropathic pain by methods of surgical neuromodulation

Метод	Показания к применению при НБ	Критерии отбора пациентов	Противопоказания
Хроническая нейростимуляция			
Все методы нейростимуляции	См. ниже по каждому конкретному методу	<ul style="list-style-type: none"> • Болевой синдром имеет присущие НБ качественные характеристики • Подтверждена связь болевого синдрома с повреждением структур соматосенсорной нервной системы • Отсутствуют показания для операций по декомпрессии • Боль не диффузная, не распространенная и ограничена зоной иннервации одного или нескольких смежных периферических нервов или 1–3 корешков • Адекватная оценка пациентом своего заболевания и возможностей данного метода лечения при условии подробного информирования 	<p><i>Абсолютные</i> противопоказания соответствуют общим противопоказаниям для нейрохирургического лечения</p> <p><i>Относительные:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • наличие инфекции в зоне планируемой имплантации • нарушения свертываемости крови • недостаточность интеллектуальных способностей и навыков, препятствующая использованию системы для нейростимуляции

Метод	Показания к применению при НБ	Критерии отбора пациентов	Противопоказания
Хроническая нейростимуляция			
Хроническая стимуляция периферических нервов и их подкожных ветвей Сила рекомендаций В, уровень доказательности II	<ul style="list-style-type: none"> Периферические мононевропатии, сопровождающиеся фармакорезистентной НБ Фармакорезистентная НБ в области лица без признаков тригеминальной невралгии Невралгия затылочных нервов Послеоперационная фармакорезистентная НБ в области рубца Для более широкого охвата области боли допускается одновременное применение стимуляции спинного мозга и стимуляции периферических нервов – т.н. «гибридная стимуляция» 	<ul style="list-style-type: none"> Четкая локализация болевого синдрома в пределах 1–2 ветвей периферического нерва Общие критерии отбора пациентов для нейростимуляции 	<ul style="list-style-type: none"> Диффузный характер и отсутствие четкой локализации болевого синдрома Общие противопоказания для нейростимуляции
Хроническая эпидуральная электростимуляция спинного мозга Сила рекомендаций В, уровень доказательности II	<p><i>Основные (эффективность доказана в РКИ):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Постламинэктомический синдром Комплексный регионарный болевой синдром I и II типов <p><i>Другие возможности применения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Диабетическая полиневропатия Повреждение периферических нервов Постгерпетическая невралгия НБ в культе Частичное повреждение плечевого сплетения Для более широкого охвата области боли допускается одновременное применение стимуляции спинного мозга и стимуляции периферических нервов – т.н. «гибридная стимуляция» 	<ul style="list-style-type: none"> Органическая природа боли, связанная с поражением определенных нервов или корешков Область боли имеет определенные границы и представлена зоной иннервации 1–2 корешков Преимущественно постоянная боль, не связанная с движением В случае деафферентационных болевых синдромов (грубое повреждение сплетений, спинного мозга) – наличие частичной сохранности глубокой чувствительности в зоне боли 	<ul style="list-style-type: none"> Диффузная, распространенная, плохо локализуемая боль Боль, связанная с движением Общие противопоказания для нейростимуляции
Электростимуляция крестцовых корешков Сила рекомендаций В, уровень доказательности II	<ul style="list-style-type: none"> Хронические, фармакорезистентные болевые синдромы в надлобковой области, в проекции влагалища, ануса, промежности, отвечающие критериям НБ Интерстициальный цистит, невропатии половых нервов, сопровождающиеся интенсивным фармакорезистентным болевым синдромом Хроническая тазовая боль, соответствующая критериям невропатической, сопровождающаяся различными нарушениями функций тазовых органов 	Общие критерии отбора пациентов для нейростимуляции	<ul style="list-style-type: none"> Боль, зависящая от движений или возникающая только при надавливании на большую область, например, боль в ягодичной области только в положении сидя на жестком стуле Общие противопоказания для нейростимуляции.
Хроническая электростимуляция глубоких структур головного мозга Сила рекомендаций С, уровень доказательности III	<ul style="list-style-type: none"> Деафферентационная фармакорезистентная НБ, невропатические болевые синдромы вследствие травмы нервных стволов и сплетений Фантомная боль Фармакорезистентный постинсультный болевой синдром 	Общие критерии отбора пациентов для нейростимуляции	Общие противопоказания для нейростимуляции
Хроническая эпидуральная электростимуляция моторной коры головного мозга Сила рекомендаций С, уровень доказательности III	<ul style="list-style-type: none"> Фармакорезистентный постинсультный болевой синдром Фармакорезистентные атипичные тригеминальные боли в лице Фармакорезистентные фантомные боли Фармакорезистентная НБ при повреждении плечевого сплетения Фармакорезистентная НБ при травме спинного мозга 	<ul style="list-style-type: none"> Деафферентационный характер НБ Отсутствие полного перерыва нервных стволов или спинного мозга, частичная сохранность движений в зоне боли Положительный эффект транскраниальной магнитной стимуляции Локализация боли преимущественно в руке или в лице 	<ul style="list-style-type: none"> Боль без четкой локализации, диффузная боль Общие противопоказания для нейростимуляции

Метод	Показания к применению при НБ	Критерии отбора пациентов	Противопоказания
Инtrateкальная терапия			
Хроническая интратекальная терапия	<ul style="list-style-type: none"> • Фармакорезистентная боль онкологического генеза (в т.ч. резистентная к пероральному применению опиоидных анальгетиков) • Медикаментозно-резистентная «неонкологическая» хроническая боль, в т.ч. НБ 	<ul style="list-style-type: none"> • Неэффективность предшествующей обезболивающей терапии III степени обезболивания (по ВОЗ) опиоидными анальгетиками в суточной дозе, эквивалентной 30 мг морфина в/м • Неэффективность менее инвазивных вмешательств • Интенсивность болевого синдрома от 60 до 100% по ВАШ • Непереносимые побочные эффекты при пероральном или трансдермальном применении опиоидов • Положительный ответ на системное введение опиоидов • Локализация болевого синдрома ниже Th1 позвонка • Положительный ответ на тестовое интратекальное введение препаратов (редукция болевого синдрома на 80%, не менее чем на 8 часов после спинального введения 100–400 мкг морфина гидрохлорида) • Общие критерии отбора пациентов для имплантации помпы в целом соответствуют таковым для нейростимуляции 	<ul style="list-style-type: none"> • Индивидуальная непереносимость лекарственного препарата, в т.ч. и при интратекальном введении • Отрицательный скрининг тест • Объёмные внутричерепные процессы, сопровождающиеся повышенным внутричерепным давлением • Спинальный объёмный процесс или сращения, которые препятствуют свободному пассажу ликвора • Значительное преобладание невропатического и психогенного компонентов боли над ноцицептивным • Общие противопоказания к методам нейромодуляции