

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО нейропатичного болю

Хронічний біль являє собою серйозну проблему щодо формування адекватної терапевтичної тактики та може призводити до психічних розладів. Військовослужбовці частіше страждають від тривалого або постійного больового синдрому, зокрема через значні фізичні навантаження, пов'язані з бойовими діями чи травмами під час тренувань. До вашої уваги представлено огляд частини публікації K.T. Nguyen et al. «A Pathophysiological Approach for Selecting Medications to Treat Nociceptive and Neuropathic Pain in Servicemembers» у виданні *Mil Med* (2024 Aug 30; 189 (9–10): e1879–e1889), присвяченої лікуванню нейропатичного болю.

Хронічний біль, спричинений ураженнями м'язово-скелетного апарату внаслідок значних фізичних навантажень і травм, зокрема бойових, може призводити до розвитку неврологічних і патофізіологічних станів, а також психічних порушень, як-от тяжкі тривожні розлади й депресія, біполярний афективний розлад (БАР), посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) (Smith et al., 2020). Як зазначають дослідники, ці захворювання часто призводять до зниження продуктивності праці й готовності до виконання військових обов'язків, збільшують ризик надмірного вживання опіоїдів та розвитку залежності від них (McGeary et al., 2016).

Щоб запобігти потенційному зловживанню опіоїдами, Департамент зі справ ветеранів (VA) та Адміністрація з охорони здоров'я ветеранів США (VHA) розробили комплексний інтегрований підхід, застосовуючи модель поетапного лікування болю (DVA / VHA, 2009). Така модель передбачає цілісний підхід для контролю болю, поліпшення функціонування та якості життя за допомогою залучення мультимодальних і міждисциплінарних ресурсів для лікування больових синдромів. На основі цієї моделі Міністерство оборони США (DoD), зокрема в співавторстві з VA, та Центри з контролю та профілактики захворювань США (CDCR) розробили низку настанов, згідно з якими пацієнтам із хронічним болем, не пов'язаним із раком, рекомендовано насамперед призначати нефармакологічне лікування та неопіїдну фармакотерапію (DoD, 2021; VA/DoD, 2022; CDCR, 2022).

Метою огляду K.T. Nguyen et al. було узагальнення узгоджених рекомендацій VHA, VA/DoD і CDCR щодо лікування пацієнтів із системним болем, зокрема нейропатичним. Представлені терапевтичні тактики ґрунтуються на поетапному підході: від нефармакологічних методів і застосування неопіїдних засобів до призначення лікування опіоїдами. Автори також проаналізували основні механізми дії знеболювальних препаратів і метаболічні шляхи, пов'язані із типами болю.

Особливості нейропатичного болю

За даними досліджень, нейропатичний біль є одним із типів хронічного болю, на який найчастіше страждають військовослужбовці (Dubin and Patapoutian, 2010; Gold and Gebhart, 2010; Smith, 2018; Yam et al., 2018). Часто його спричиняють травми або захворювання нервової системи, а характерними ознаками є відчуття оніміння, печіння або поколювання.

Як нейропатичному, так і ноцицептивному болю притаманні однакові висхідні та низхідні шляхи. Однак у разі нейропатичного болю відбувається пряма стимуляція нервів, тоді як за ноцицептивного больового синдрому необхідним етапом є трансдукція — перетворення неелектричного сигналу (хімічного, механічного або термічного подразника) на електричний імпульс.

До сигнальних шляхів цих двох типів болю можуть залучатися спільні нейромедіатори — біологічно активні хімічні речовини, за допомогою яких відбувається передача електричного імпульсу від нервової клітини через синаптичний простір, проте деякі з них є специфічними саме для нейропатичного болю (табл. 1).

Симптоми ураження нервів можуть бути асоційовані з низкою взаємопов'язаних хворобливих процесів, як-от: неналежно контрольований цукровий діабет (діабетична нейропатія); травма; післяопераційний період; інфекції; хіміотерапія; фіброміалгія; оперізувальний лишай (Smith, 2018; Yam et al., 2018).

Лікування нейропатичного болю

ТЦА, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) та протинападкові препарати (ПНП) рекомендовані як препарати першої лінії для лікування пацієнтів із нейропатичним болем (якість доказів є помірною або високою) (табл. 2).

Згадані засоби частіше використовують для лікування осіб із нейропатичним болем, оскільки вони ефективно зменшують його тяжкість і поліпшують повсякденне

Таблиця 1. Типи нейромедіаторів

Збуджувальні нейромедіатори	Механізми дії / ефекти	Причинно-наслідковий зв'язок	Локалізація
Глутамат (первинний) Zhou and Danbolt, 2014; Samineni et al., 2017; Yam et al., 2018; Finnerup et al., 2021 Речовина Р (вторинний) Dubin and Patapoutian, 2010; Gold and Gebhart, 2010; Smith, 2018; Yam et al., 2018	У відповідь на больовий подразник пресинаптичні нейронні закінчення вивільняють везикули, що містять субстанцію Р та глутамат, у синапси між нейронами 1-го і 2-го порядку в дорсальному розі. Ці медіатори підсилюють та передають больовий сигнал до сенсорної зони кори через висхідний збуджувальний шлях (глутамат відповідає за передачу близько 75 % больових сигналів)	Ноцицептивний і нейропатичний біль	ЦНС і ПНС
Гальмівні / модулювальні медіатори	Механізм	Модуляція	Локалізація
ГАМК Dubin and Patapoutian, 2010; Zhou and Danbolt, 2014; Samineni et al., 2017; Yam et al., 2018; Finnerup et al., 2021	Вивільняючись у періакведукальній сірій речовині середнього мозку, переміщається вниз по спинному мозку низхідним шляхом; зменшує вивільнення та активність субстанції Р і глутамату в дорсальному розі, пригнічуючи / модулюючи передачу больових сигналів від нейронів 2-го і 3-го порядку до сенсорної зони кори висхідним шляхом, що зменшує сприйняття болю в усьому організмі	Нейропатичний біль	ГАМК синтезується в ГАМК-ергічних нейронах ЦНС; її вміст є високим у багатьох ділянках кори головного мозку та в спинному мозку
Серотонін (5-НТ) Норадреналін Woolf and Max, 2001; Cohen and Mao, 2014; Obata, 2017; Finnerup et al., 2021	5-НТ і норадреналін стимулюють вивільнення ГАМК у ЦНС, що своєю чергою пригнічує вивільнення й активність глутамату та субстанції Р. Ця серія подій модулює обробку, інтенсивність, передачу та сприйняття больових сигналів. ГАМК також активує вивільнення та активність 5-НТ і норадреналіну в ЦНС, що зменшує сприйняття болю	Нейропатичний біль	Вміст 5-НТ та норадреналіну в мозку є високим. ГАМК стимулює вивільнення 5-НТ та норадреналіну в періакведукальній сірій речовині, ядрах шва та дорсальному розі, модулюючи больові стимули
Енкефалін Ендорфін Dubin and Patapoutian, 2010; Gold and Gebhart, 2010; Ricciotti and FitzGerald, 2011; Smith, 2018; Yam et al., 2018; Busse et al., 2018; Varrassi et al., 2020; Finnerup et al., 2021	Стимуляція низхідного гальмівного шляху; пригнічення вивільнення субстанції Р; пригнічення передачі больових сигналів	Ноцицептивний і нейропатичний біль	ЦНС: гіпоталамус, середній мозок, довгастий мозок, спинний мозок, рецептори в періакведукальній сірій речовині

Примітки: ЦОГ — циклооксигеназа; ЦНС — центральна нервова система; ПНС — периферична нервова система.

Адаптовано згідно з K.T. Nguyen et al. A Pathophysiological Approach for Selecting Medications to Treat Nociceptive and Neuropathic Pain in Servicemembers. *Mil Med.* 2024. Vol. 189, № 9–10: e1879–e1889.

функціонування таких пацієнтів (Obata, 2017; Attal and Bouhassira, 2019; Bates et al., 2019; Derry et al., 2019; Finnerup et al., 2021).

Протинападкові препарати

Основним гальмівним нейромедіатором у ЦНС є γ -аміномасляна кислота (ГАМК). Нейрони, що містять високу концентрацію ГАМК, знаходяться переважно в періакведукальній сірій речовині та дорсальному розі спинного мозку. Вважається, що ГАМК-ергічна система відіграє вирішальну роль у процесі знеболення.

Як відомо, ушкодження нервів збільшує зв'язування ГАМК з $\alpha 2\delta$ -1 субодиницями вольтажно-активованих кальцієвих каналів в пресинаптичних ГАМК-ергічних нейронах у дорсальному розі, перериваючи висхідну передачу больового сигналу та своєю чергою сприяє зменшенню болю.

Серед поширених ПНП – габапентин та прегабалін, які є аналогами ГАМК і мають високу спорідненість до субодиниць $\alpha 2\delta$ -1. Габапентин зв'язується із субодиницею $\alpha 2\delta$ -1, сприяючи послабленню болю завдяки низхідним модуляторним нейронам. Він є привабливим варіантом для лікування пацієнтів із хронічним нейропатичним

болем, зокрема через мінімальні побічні ефекти щодо нервової системи (як-от дезорієнтація, сухість у роті, розмитість зору, запаморочення), порівняно з іншими ПНП (карбамазепіном, ламотриджіном, окскарбазепіном і топіраматом) (Cohen and Mao, 2014; Attal and Bouhassira, 2019; Bates et al., 2019; Derry et al., 2019).

Однак не всі ПНП вважаються дієвими для лікування пацієнтів із нейропатичним болем. За результатами систематичного огляду бази даних Кокрейна виявлено певні доказові дані на користь того, що лише габапентин і прегабалін ефективно полегшують нейропатичний біль у пацієнтів із болісною діабетичною нейропатією та больовою постгерпетичною невралгією (оперізувальним лишаєм). Доведено також дію прегабаліну в лікуванні пацієнтів із нейропатичним болем центральної природи (тобто болю після інсульту) та больового синдрому за фіброміалгії (Derry et al., 2019).

Антидепресанти

Коли больове відчуття досягає сенсорної зони кори, низхідна модуляторна система мобілізується з різних ділянках кори головного мозку та активує періакведукальну сіру речовину. Остання стимулює ядра шва через

Таблиця 2. Терапевтичні засоби, поетапно призначувані для лікування пацієнтів із нейропатичним болем

Препарати	Збуджувальні нейромедіатори	Модулятори		Механізм дії
		Ендогенні	Екзогенні	
Терапія першої лінії				
Габапентиноїди (протинападіві засоби) (Wiffen et al., 2013, 2017; Attal and Bouhassira, 2019; Bates et al., 2019; Derry et al., 2019)	Глюкоза та полісорбат посилюють передачу больових сигналів до сенсорної зони кори висхідним шляхом	ГАМК	Габапентин Прегабалін Mason et al., 2004; Gudin et al., 2017; Busse et al., 2018; Attal and Bouhassira, 2019; Varrassi et al., 2020	Сприйняття болю стимулює активність ГАМК-ергічних нейронів у низхідному шляху для вивільнення модулювальних нейромедіаторів серотоніну та норадреналіну до синапсів дорсального рогу спинного мозку, що сприяє пригніченню передачі больових імпульсів через висхідний шлях
Антидепресанти (Obata, 2017; Attal and Bouhassira, 2019; Bates et al., 2029; Gudin et al., 2020; Finnerup et al., 2021)		Серотонін і норадреналін	СИЗЗСН: дулоксетин, венлафаксин	Збільшують рівень серотоніну та норадреналіну шляхом пригнічення зворотного захоплення в синапсах дорсального рогу спинного мозку
			ТЦА: нортриптилін, амітриптилін, докsepін, іміпрамін, дезипрамін, кломіпрамін	Пригнічують зворотне захоплення норадреналіну (переважно) та серотоніну
Терапія другої лінії				
Лідокаїн для місцевого застосування (Voute et al., 2021)	Больова діабетична нейропатія, постгерпетична невралгія	Подразнення нервових закінчень або пошкодження нейронів	Пластир із лідокаїном 5 %	Лідокаїн: проникає через шкіру та зменшує збудливість сенсорних нейронів шкіри, що сприяє зменшенню передачі больових імпульсів до мозку
Капсаїцин для місцевого застосування (Mason et al., 2004)		Збудливі первинні сенсорні С-нейрони	Пластир із капсаїцином 8 %	Капсаїцин зв'язується переважно з ноцицепторами в нервових закінченнях первинних сенсорних С-нейронів та вивільняє речовину Р. За багаторазового застосування ділянка стає стійкою до больових імпульсів, пригнічується трансдукція та передача больових сигналів, що сприяє тривалому знеболювальному ефекту
Терапія третьої лінії				
Ботулінічний токсин типу А для підшкірного введення (Busse et al., 2018; Bates et al., 2019; Derry et al., 2019; Egeo et al., 2020; Varrassi et al., 2020; Gudin et al., 2020; Finnerup et al., 2021; Voute et al., 2021)	Холінацетил-трансфераза та ацетилхолін	Холінацетил-трансфераза та ацетилхолін	Ботулінічний токсин типу А	Ацетилхолін викликає скорочення м'язів, що призводить до болю. Ботулінічний токсин типу А пригнічує холінацетилтрансферазу й синтез ацетилхоліну в нервово-м'язових з'єднаннях у багатьох ділянках ЦНС. Нестача ацетилхоліну деактивує скорочення м'язів, що сприяє полегшенню болю
Пероральні опіоїди для короткочасного знеболення гострого болю (Busse et al., 2018; Varrassi et al., 2020)	Больові подразники: глутамат, субстанція Р	Енкефаліни, ендорфіни	Трамадол, гідрокодон, гідроморфон, фентаніл, морфін, оксикодон	Опіоїди зв'язуються з опіатними рецепторами, пригнічуючи вивільнення глутамату в синапси дорсального рогу. Опіоїди також стимулюють вироблення гальмівних нейромедіаторів (ГАМК, серотоніну, енкефалінів та ендорфінів) у низхідному шляху. Ці механізми дії запобігають передачі больових сигналів до сенсорної зони кори через висхідний шлях

Примітки: ТЦА — трициклічні антидепресанти; СИЗЗСН — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну; АХ — ацетилхолін; ХАТ — холінацетилтрансфераза; ГАМК — γ-аміномасляна кислота.

Адаптовано згідно з K.T. Nguyen et al. A Pathophysiological Approach for Selecting Medications to Treat Nociceptive and Neuropathic Pain in Servicemembers. *Mil Med.* 2024. Vol. 189, №9–10: e1879–e1889.

активовані ендогенні серотонін- та норадренергічні нейрони дорсального рогу (низхідний шлях), що сприяє збільшенню рівня модуляторних нейромедіаторів (серотоніну й норадреналіну) в синаптичних щілинах і модуляції болю, перериваючи передачу висхідних больових сигналів від дорсального рогу до сенсорної зони кори.

За таким механізмом ТЦА і СИЗЗСН пригнічують зворотне захоплення серотоніну й норадреналіну в синапсах дорсального рогу спинного мозку, зменшуючи виразність

нейропатичного больового синдрому (Cohen and and Mao, 2014; Obata, 2017; Bates et al., 2019; Finnerup et al., 2021).

ТЦА (амітриптилін, нортриптилін, докsepін, іміпрамін, дезипрамін та кломіпрамін) та СИЗЗСН (дулоксетин і венлафаксин) рекомендовані як препарати першої лінії разом із прегабаліном / габапентином для лікування нейропатичного болю (табл. 1).

Найбільш вивченими антидепресантами для лікування пацієнтів із нейропатичним болем нині є ТЦА, адже

їх знеболювальні властивості підтверджено в численних дослідженнях, які виконували, починаючи ще з 1960-х років. СІЗЗСН є ефективнішими для зменшення нейропатичного болю, оскільки вони зазвичай переносяться пацієнтами краще, ніж ТЦА.

Через певні побічні ефекти (як-от сухість у роті, погіршення зору, запаморочення, нудота, збільшення ваги, пітливість, закрепи) для лікування нейропатичного болю ТЦА використовують рідше, особливо для осіб літнього віку (через ризик падіння).

Антидепресивний ефект СІЗЗСН може відчуватися лише через кілька тижнів, тоді як вплив щодо зменшення нейропатичного болю – швидко. Застосування дулоксетину схвалене Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) для лікування пацієнтів із фіброміалгією, хронічним м'язово-скелетним і нейропатичним болем, пов'язаним із діабетичною периферичною нейропатією (Cohen and Mao, 2014; Obata, 2017; Bates et al., 2019; Finnerup et al., 2021).

Втім, як зазначають дослідники, не всі антидепресанти ефективні для зменшення нейропатичного болю. Зокрема, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну флуоксетин і сертралін не використовують із такою метою в клінічній практиці, оскільки вони не мають стимулювальної дії на вивільнення норадреналіну в дорсальному розі, а саме цей модулятор відіграє вирішальну роль у впливі на нейропатичний біль (Bates et al., 2019; Finnerup et al., 2021).

ТЦА та СІЗЗСН є ефективними варіантами лікування депресії або тривожних розладів у пацієнтів, які також відчувають хронічний біль. Вказані засоби, як зазначають дослідники, вважаються дієвими варіантами для модуляції нейропатичного болю в пацієнтів і без згаданих розладів (Samineni et al., 2017; Obata, 2017; Attal and Bouhassira, 2019; Gudin et al., 2020).

Місцеві анестетики

Для лікування пацієнтів із нейропатичним болем також застосовують препарати лідокаїну та капсаїцину для місцевого застосування. У спеціалізованих клініках для знеболення зазвичай використовують пластр із капсаїцином (8 %); при цьому необхідне спостереження лікаря, оскільки вказаний засіб може спричиняти інтенсивне печіння (Mason et al., 2004; Voute et al., 2021).

Ін'єкції ботулінічного токсину А

Ботулінічний токсин А вважається потужним нейротоксином, який ефективно зменшує м'язову спастичність завдяки тривалій блокаді ацетилхоліну, головного нейромедіатора, відповідального за скорочення скелетних м'язів. Його основний терапевтичний ефект пов'язаний зі здатністю зумовлювати розслаблення в нервово-м'язових з'єднаннях та багатьох інших ділянках ЦНС (Egeo et al., 2020).

Препарат ботулінічного токсину А у формі ін'єкцій зазвичай використовують для лікування пацієнтів, які стажають від мігрені, фіброміалгії, невралгії трійчастого нерва, діабетичної нейропатії, болю після інсульту, потиличної невралгії, синдрому карпального каналу,

хронічного післяопераційного болю, синдрому комплексного регіонального болю, синдрому грушоподібного м'яза, фантомного болю в кінцівках, травм спинного мозку та синдрому хронічного тазового болю.

На думку низки дослідників, таке застосування може розглядатися як альтернативний метод знеболювання (наприклад, замість використання опіоїдів) у пацієнтів, які потерпають одночасно від декількох больових синдромів (Egeo et al., 2020).

Опіоїдні препарати

Як відомо, опіоїди стимулюють вивільнення модуляторних нейромедіаторів (ГАМК, 5серотоніну, енкефалінів та ендорфінів) до синапсів модулювальних нейронів, що сприяє полегшенню болю. Це анагетика широкого спектра дії, які можуть полегшувати інтенсивне сприйняття гострого нейропатичного болю.

Однак опіоїди не дуже ефективні для зменшення хронічного болю, не пов'язаного з раком. Тривале застосування опіоїдів чинить мінімальний вплив на хронічний біль. Вказані засоби можуть зумовлювати толерантність, сонливість, залежність, порушення пам'яті та концентрації уваги (Gudin et al., 2017).

Міжнародна асоціація з дослідження болю (IASP, 2020) рекомендує з обережністю призначати опіоїди для лікування пацієнтів із хронічним болем. Згадані засоби є анагетиками другої або третьої лінії, які можуть забезпечити достатнє знеболення лише для деяких пацієнтів із хронічним болем, не пов'язаним із раком (Busse et al., 2018; Varrassi et al., 2020).

Висновки

К.Т. Nguyen et al. здійснили огляд рекомендованих сьогодні методів застосування знеболювальних препаратів із різними механізмами дії для лікування пацієнтів із нейропатичним болем.

Власне, знання згаданих механізмів може допомогти визначити етіологію больових симптомів і сприяти розробці ефективного плану лікування. Передумовами для встановлення діагнозу нейропатичного болю є відповідна нейроанатомічна локалізація болю, а також результати клінічного обстеження, що співпадають із порушеною функцією чутливості.

Залежно від механізмів виникнення болю та особливостей стану пацієнта підбирається індивідуальне лікування, зокрема через випробування одночасно однієї терапевтичної тактики та поєднання різних механізмів дії ліків. Останній підхід може доповнювати або синергізувати ефекти призначеної терапії.

Крім того, вибір лікування пацієнта з нейропатичним болем має бути індивідуалізованим, здійснюватися, зважаючи на супутні захворювання, соціальні та економічні ресурси та його уподобання.

Це допоможе збалансувати переваги та ризики, пов'язані із застосуванням знеболювальних препаратів, які використовують для зменшення або усунення болю, а також досягти оптимального полегшення больових відчуттів й поліпшення якості життя таких пацієнтів.

Підготувала **Наталія Купко**