Патофізіологічний підхід до лікування ноцицептивного та нейропатичного болю у військовослужбовців

Поширеність хронічного болю, який може призводити до розвитку депресії, тривожних, біполярних афективних і посттравматичних стресових розладів, є значно вищою серед популяції військових, ніж серед цивільного населення. До вашої уваги представлено огляд статті K. T. Nguyen et al. «A Pathophysiological Approach for Selecting Medications to Treat Nociceptive and Neuropathic Pain in Servicemembers» видання *Mil Med* (2024 Aug 30; 189 [9–10]: e1879–e1889), у якій на основі аналізу доказових даних описано поетапний підхід до лікування пацієнтів, зокрема військовослужбовців, із ноцицептивним і нейропатичним болем.

Близько 31–44% військовослужбовців дійсної служби у США страждають від хронічного болю, тоді як серед цивільного населення цей показник становить 26% (Toblin et al., 2011; Reif et al., 2018). Імовірно, це пов'язано зі значними ураженнями м'язово-скелетного апарату, зумовленими як фізичними навантаженнями, так і бойовими травмами, наслідки яких можуть погіршуватися із часом (Smith et al., 2020).

Хронічний біль також може призводити до інших неврологічних і патофізіологічних станів. Як повідомляє Організація з дослідження психічного здоров'я США (Mental Health America – MHA), згідно з даними за 2015–2019 рр., особи, які відчували хронічний біль, частіше страждали від психічних порушень, зокрема тяжких тривожних розладів і депресії, біполярного афективного розладу та посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Згадані захворювання своєю чергою знижували продуктивність праці й готовність до виконання військових обов'язків, збільшували ризик надмірного вживання опіоїдів та розвитку залежності від них (McGeary et al., 2016).

R.M. Bray et al. (2012) провели дослідження, використовуючи дані опитувань Міністерства оборони США (DoD) щодо зловживання рецептурними знеболювальними препаратами серед військовослужбовців, які перебувають на дійсній службі. Зокрема, було виявлено, що підгрупа цих пацієнтів приблизно втричі частіше зловживала знеболювальними препаратами вже після того, як їхні основні скарги на біль припинилися. Більшість знеболювальних препаратів призначали військовослужбовцям під час бойових операцій, коли дійсно траплялися травми. Однак багато хто продовжував використовувати ці засоби після одужання й повернення до цивільного життя.

Використовуючи дані щодо пацієнтів Адміністрації з охорони здоров'я ветеранів та Міністерства оборони США (VHA / DoD) за 2010–2016 рр., T. Peltzman et al. (2020) проаналізували смертність від передозування, зокрема опіоїдних препаратів, серед ветеранів США. Цей показник становив 51,3% (1779 із 3465) для всіх смертей, спричинених передозуванням, за 2010 р. та 62,1% (2775 із 4466) — за 2016 р. Крім випадків, пов'язаних із тривалим прийманням призначених опіоїдів під час активного залучення до служби, схильність до передозування вказаних засобів у ветеранів, які виходили у відставку й поверталися до цивільного життя, може бути пов'язана з багатьма проблемами із психічним і фізичним здоров'ям, працевлаштуванням тощо (Bennett et al., 2022).

K.T. Nguyen et al. зосередилися лише на розгляді поетапного підходу, починаючи з нефармакологічного втручання та медикаментозної терапії неопіоїдними препаратами для запобігання

потенційній шкоді, пов'язаній із тривалою терапією опіоїдами, зокрема їх передозуванню, зловживанню, переломам, інфаркту міокарда тощо (Furlan et al., 2011; Chou et al., 2015).

Щоб запобігти потенційному зловживанню опіоїдами, VHA розробила комплексний та інтегрований підхід, спираючись на модель поетапного лікування пацієнтів із больовим синдромом (Stepped Care Model for Pain Management – SCM-PM) (DVA / VHA, 2009). Така модель передбачає цілісний підхід для контролю болю, поліпшення функціонування та якості життя за допомогою мультимодальних і міждисциплінарних ресурсів.

У партнерстві з VHA Управління начальника медичної служби США (ASGO) створило Робочу групу з лікування больових синдромів для перегляду відповідних сучасних практик у військах та розробки рекомендацій для медичних закладів Командування медичного забезпечення армії США (MEDCOM). Метою її діяльності було розв'язання проблеми потенційного зловживання призначеними опіоїдами та активне зменшення вразливості ветеранів щодо розладів, пов'язаних із застосуванням цих засобів, після їхнього повернення до цивільного життя.

Робоча група завдяки моделі SCM-PM розробила відповідну комплексну стратегію щодо лікування пацієнтів із больовим синдромом, рекомендовану для всієї системи охорони здоров'я військовослужбовців (DoD, 2011). На її основі було створено міждисциплінарні клініки з лікування больових синдромів із командами з надання первинної медичної допомоги, у складі яких мають бути терапевти, психологи, фармацевти, фізіотерапевти, ерготерапевти, мануальні терапевти, медсестри відповідної кваліфікації, масажисти, інструктори з йоги та координатори з надання медичної допомоги. Злагоджена робота команд спрямована на просування нефармакологічних методів лікування та медикаментозного лікування неопіоїдними препаратами пацієнтів із хронічним болем, не пов'язаним з онкологічними захворюваннями (DoD, 2011).

До нефармакологічних втручань належать:

- Інформування щодо вживання продуктів із високим вмістом антиоксидантів для зменшення системного запалення, що може сприяти нормалізації сну.
- Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ).
- Когнітивна терапія на основі усвідомленості (майндфулнес).
- Застосування медитації.
- Методи зменшення болю.

У межах рандомізованого дослідження було проаналізовано дані 250 пацієнтів медичного центру Управління зі справ ветеранів США (VA) щодо зв'язку між больовим синдромом і якістю сну. Результати оцінювали на початку дослідження, через 3 і 12 місяців відповідно. Як зазначають дослідники, зміни скарг на порушення сну через три місяці були достовірними предикторами змін інтенсивності болю через 12 місяців (стандартизований коефіцієнт регресії = 0,29; $p < 0,001$). Своєю чергою зміни виразності болю меншою мірою допомагали передбачити зміни якості сну (стандартизований коефіцієнт регресії = 0,15; $p < 0,05$) (Koffel et al., 2016).

Міждисциплінарними додатковими методами лікування пацієнтів із больовим синдромом є хіропрактична допомога, фізіо- і трудотерапія, акупунктура, йога та масажна терапія. Згадані методи слугують альтернативою або доповненням до традиційного медикаментозного лікування і сприяють підвищенню якості життя пацієнтів. Комплексний підхід до лікування больових синдромів узгоджується із чинними настановами щодо застосування опіоїдної терапії за хронічного болю. Пацієнтам із хронічним болем, не пов'язаним із раком, рекомендовано насамперед призначати нефармакологічне лікування та неопіоїдну фармакотерапію (DoD, 2021; VA / DoD, 2022; CDCP, 2022).

Основна мета огляду K.T. Nguyen et al. — узагальнення узгоджених рекомендацій VHA, VA /DoD, CDCP щодо лікування пацієнтів із системним болем, класифікованим як ноцицептивний соматичний або нейропатичний. Ці рекомендації ґрунтуються на поетапному підході до лікування згаданої корти осіб, починаючи із нефармакологічних методів і застосування неопіоїдних засобів до призначення опіоїдної терапії. Також було проаналізовано основні механізми дії препаратів і метаболічні шляхи, пов'язані із цими типами болю.

Аналіз публікацій

Автори використовували інструмент для оцінювання якості наративних оглядів статей (SANRA). Застосування цієї шестипунктової шкали забезпечує визначення: внутрішньокласового коефіцієнта кореляції 0,77; 95% довірчого інтервалу (ДІ); показника міжекспертної надійності 0,88 (Baethge et al., 2019). Пошук відбувався в базах даних PubMed, Google Scholar, WorldCat і в Кокранівській бібліотеці. Було відібрано та проаналізовано 48 статей, опублікованих протягом 2011–2022 рр., що стосуються безпеки та ефективності застосування ліків для полегшення ноцицептивного соматичного та нейропатичного болю, а також механізмів їхнього розвитку та патофізіологічних шляхів поширення. Крім того, автори зосередили увагу на рекомендованих фармакологічних методах лікування пацієнтів із цими типами больових відчуттів на підставі чинних настанов (DoD, 2021; VA / DoD, 2022; CDCP, 2022).

Для огляду не використовували дані статей із педіатричної терапії, деякими специфічними больовими станами (біль, пов'язаний із раком, паліативною допомогою, доглядом осіб наприкінці життя), неангломовні публікації.

Больові рецептори та механізми виникнення болю

Больові рецептори (ноцицептори) – це група сенсорних нейронів (головним чином первинні аферентні нейрони Аδ і С-волокна) зі специфічними молекулярними сенсорами на нервових закінченнях. Вони реагують на пошкодження тканин, зумовлюючи процеси трансдукції (передачі ноцицептивного болю у вигляді електричних сигналів), трансмісії (проведення больових сигналів до спинного мозку та сенсорної зони кори головного мозку), де відбувається сприйняття (обробка больових відчуттів) (Dubin and Patapoutian, 2010; Gold and Gebhart, 2010; Smith, 2018; Yam et al., 2018).

У таблиці 1 наведено больові рецептори, відомі як ноцицептори, та механізми їх реагування на механічні, термічні та хімічні подразники.

Ноцицептивний соматичний і нейропатичний біль

Як зазначають дослідники, найчастіше військовослужбовці страждають від двох основних типів болю, а саме:

1) ноцицептивного соматичного;

2) нейропатичного (Dubin and Patapoutian, 2010; Gold and Gebhart, 2010; Smith, 2018; Yam et al., 2018).

Ноцицептивний соматичний біль є наслідком ушкодження тканин хімічними, механічними або термічними подразниками, які активують больові рецептори (ноцицептори) у сенсорних нервових закінченнях. Ці спеціалізовані рецептори передусім відповідають за перетворення больових подразників на електричні сигнали, які потім передаються до сенсорної зони кори Аδ- і С-волокнами нейронів першого, другого та третього порядку.

Нейропатичний біль спричиняють травми або захворювання нервової системи; його ознаками є оніміння, печіння або поколювання. Як нейропатичному, так і ноцицептивному болю притаманні однакові висхідні та низхідні шляхи. Однак за нейропатичного болю відбувається пряма стимуляція нервів, тоді як ноцициептивному болю притаманний етап трансдукції, тобто перетворення неелектричного сигналу (хімічного, механічного або термічного подразника) на електричний. електричний. До того ж до сигнальних шляхів цих типів болю залучені різні нейромедіатори.

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; фіброміалгії; оперізувальний лишай (Smith, 2018; Yam et al., 2018).

Обробка больової інформації: типи нейромедіаторів

Нейромедіатори, відомі також як нейротрансмітери, – це ендогенні хімічні речовини, що вивільняються до синапсів, невеликих проміжків між пресинаптичними та постсинаптичними

Таблиця 1. Больові рецептори та механізми їхньої дії

Типи больових рецепторів		
Основні ноцицептори	**Чутливість**	**Можливі подразники**
Термічні	До високих та низьких температур	Опік, вогонь або сильний холод
Механічні	До прямого тиску	Здавлювання, різання, щипання, стискання, розтягування або будь-який непрямий тиск всередині тіла, спричинений запаленням тканин, набряком або ростом пухлини
Хімічні	До дії хімічних речовин	Хімічні речовини, що вивільняються клітинами після інфекції, укусів комах тощо
Механізми дії		
Процеси	**Шляхи**	**Способи дії**
Трансдукція	Висхідний (збуджувальний)	Відбувається під час дії подразника на тканину в периферичних або вісцеральних ділянках; больова інформація перетворюється на електричний сигнал і поширюється від місця ушкодження
Трансмісія	Висхідний (збуджувальний)	Задіяні нейрони першого порядку (первинні аферентні нейронами Aδ та C-волокна) у внутрішніх органах (серце / печінка) і ПНС (руки / стопи), які відповідають за передачу больової інформації (електричних сигналів) до дорсального рогу спинного мозку, де вони утворюють синапси з нейронами другого порядку. Нейрони другого порядку переходять на інший бік спинного мозку (крос-овер), передаючи електричні сигнали до таламуса, де вони утворюють синапси з нейронами третього порядку. Потім нейрони третього порядку ретранслюють больові сигнали до сенсорної зони кори головного мозку. Таламус є «проміжною станцією» між ЦНС та рештою організму. Aδ-волокна є великими мієлінізованими волокнами, що відповідають за відчуття гострого болю; C-волокна — крихітними немієлінізованими волокнами, що індукують тупий або тривалий біль
Сприйняття	Висхідний (збуджувальний)	Сприйняття відбувається, коли сенсорна зона кори головного мозку отримує інформацію про біль від нейронів третього порядку
Модуляція	Низхідний / висхідний	Коли больове відчуття досягає сенсорної зони кори головного мозку, низхідна модуляторна система мобілізується в різних ділянках кори головного мозку та активує періакведукальну сіру речовину. Остання стимулює ядра шва, посилаючи активовані низхідні гальмівні нейрони до дорсального рогу головного мозку, де вивільнення й підвищення рівня гальмівних нейромедіаторів значною мірою сприяє модуляції болю шляхом переривання його висхідної передачі від дорсального рогу до сенсорної зони кори

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

нейронами, через які вони контактують. Вони відіграють ключову роль у функціонуванні нервової системи. Класифікують нейромедіатори за хімічною структурою (наприклад, амінокислоти, біогенні аміни, пептиди) та за виконуваними функціями в синапсах (збуджувальні або гальмівні). Збуджувальні нейромедіатори перетворюють подразники на електричні сигнали, які передають інформацію про біль до сенсорної зони кори в мозку. Тоді як гальмівні нейромедіатори відповідають за сприяння, модуляцію або блокування передачі больових сигналів до сенсорної зони кори головного мозку.

Основні типи збуджувальних і гальмівних нейромедіаторів, механізми їхньої дії, причинно-наслідкові зв'язки та відповідні локалізації представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Типи нейромедіаторів

Збуджувальні нейромедіатори	Механізми дії / ефекти	Причинно-наслідковий зв'язок	Локалізація
Простагландини (Dubin and Patapoutian, 2010; Gold and Gebhart, 2010; Ricciotti and FitzGerald, 2011; Smith, 2018; Yam et al., 2018)	Ферменти ЦОГ-1 та ЦОГ-2 перетворюють жирні кислоти клітинної мембрани на простагландини. Коли тканини пошкоджені, вироблення ПГ-Е2, залученого до процесу запалення, значно зростає. Він підтримує запальні процеси та надсилає безперервні больові сигнали до сенсорної зони кори	Ноцицептивний біль	Фермент ЦОГ-1 у низькій концентрації є в усіх тканинах організму, що необхідно для захисту серця, слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та інших внутрішніх органів. Вироблення ферменту ЦОГ-2 збільшується під час запальних процесів, в результаті зростає збільшується утворення ПГ-Е2
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 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.

Таблиця 3. Терапевтичні засоби, поетапно призначувані для лікування пацієнтів із ноцицептивним соматичним болем

Препарати (посилання на джерела)	Модулятори		Механізм дії
	Ендогенні	Екзогенні	
Терапія першої лінії			
Пероральні НПЗП (Woolf and Max, 2001; Derry et al., 2016; Wongrakpanich et al., 2018; Bhatia et al., 2020; Varrassi et al., 2020; Chen et al., 2021)	*ЦОГ-1* у низькій концентрації є в усіх тканинах організму. *ЦОГ-2* є індуцибельним, його рівень різко зростає під час запальних процесів	*НПЗП — інгібітори ЦОГ-1 та ЦОГ-2* пригнічують утворення різноманітних ПГ, зокрема ПГ-Е2. Найпоширеніші: диклофенак, ібупрофен, етодолак, індометацин, мелоксикам, набуметон, напроксен	*ЦОГ-1* перетворює жирні кислоти клітинної мембрани на ПГ, зокрема ті, що регулюють захисні клітинні процеси (агрегацію тромбоцитів, вазодилатацію аферентних артеріол нирок та слизової оболонка шлунка тощо). *ЦОГ-2* перетворює жирні кислоти в клітинній мембрані на специфічні ПГ-Е2, необхідні для підтримки процесів сенсибілізації ноцицепторів та запальних процесів. ПГ-Е2 надсилають безперервні больові імпульси до больових рецепторів у сенсорній зоні кори головного мозку через висхідний шлях
		НПЗП, інгібітор ЦОГ-2: целекоксиб	Вибірково пригнічує ЦОГ-2, зменшує запалення тканин з меншими побічними ефектами щодо агрегації тромбоцитів, вазодилатації аферентних артеріол нирок і захисту слизової оболонки шлунка
Терапія другої лінії			
Місцеві НПЗП (Derry et al., 2016; Gudin et al., 2017; Choi et al., 2020)	Диклофенак 1–2 % Індометацин 1 % Етофенамат 5–10 % Фелбінак 3 %	Флуфенамінова кислота 2,5–3 % Кетопрофен 2,5 % Ібупрофен 5 % Піроксикам 0,5 %	Всмоктується через шкіру, зменшуючи вироблення простагліцеринів та сприйняття болю
Лідокаїн для місцевого застосування (Choi et al., 2020; Voute et al., 2021)	Тимчасове полегшення незначного локалізованого болю: • Крем, мазь: 3–5 % • Пластир: 4–5 %		Всмоктується через шкірні тканини та зменшує збудливість шкірних сенсорних нейронів, сприяючи зменшенню передачі больових імпульсів до мозку
Терапія третьої лінії			
Пероральні опіоїди (Woolf and Max, 2001; Busse et al., 2018; Varrassi et al., 2020; Bhatia et al., 2020; Gudin et al., 2020)	Енкефаліни, ендорфіни	Трамадол, гідрокодон, гідроморфон, метадон, фентаніл, меперидин, морфін, оксикодон	Модулюють вивільнення гальмівних нейромедіаторів у низхідному шляху, які блокують передачу болю через висхідний шлях, сприяючи зменшенню сприйняття болю

Примітки: ПГ — простагландин; ЦОГ — циклооксигеназа; НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати

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.

Патофізіологічний підхід до вибору знеболювальних препаратів

Лікування пацієнтів із ноцицептивним соматичним болем

Ноцицептивний соматичний біль є наслідком пошкодження тканин подразниками (хімічними, механічними або термічними). При цьому виникають електричні імпульси, що передаються висхідним шляхом і сприймаються як больові сигнали сенсорною зоною кори.

У таблиці 3 наведено поетапний підхід до вибору рекомендованих терапевтичних засобів для лікування пацієнтів із ноцицептивним соматичним болем.

Нестероїдні протизапальні препарати. Неселективні протизапальні препарати (НПЗП) пригнічують ізоформи циклооксигенази ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що призводить до зменшення утворення простагландинів (ПГ), зокрема ПГ-Е2, сприяючи зменшенню інтенсивності запалення та болю. Однак неселективні НПЗП теж можуть пригнічувати активність ЦОГ-1 та утворення захисних ПГ, що призводить до кровотеч та шлунково-кишкової токсичності. Хоча деякі НПЗП можуть вибірково блокувати активність ЦОГ-2 та утворення ПГ-Е2, що своєю чергою сприяє протизапальній дії та знеболенню без порушення захисних функцій (табл. 3).

Місцеві анестетики. Місцеві знеболювальні препарати вважаються цінними варіантами лікування болю, оскільки наносяться та всмоктуються через шкіру безпосередньо в місці локалізації больових відчуттів, полегшення яких зазвичай відбувається швидше, ніж за перорального застосування. Як зазначають дослідники, місцеве використання анастетиків сприяє усуненню або полегшенню системних побічних ефектів і лікарської взаємодії (Derry et al., 2016; Gudin et al., 2017; Choi et al., 2020; Voute et al., 2021).

Проте застосування місцевих знеболювальних препаратів обмежене лікуванням больового синдрому в локалізованих ділянках. Місцеві знеболювальні препарати вивчаються як альтернатива або доповнення до опіоїдів задля зменшення ризиків зловживання та уникнення деяких побічних ефектів опіоїдів, як-от закрепи, седативний ефект і пригнічення дихання (DoD, 2021; VA / DoD, 2022; CDCP, 2022; Busse et al., 2018; Varrassi et al., 2020; Voute et al., 2021).

J.A. Gudin et al. (2017) у проспективному обсерваційному дослідженні за участю пацієнтів із хронічним болем вивчали зміни порівняно з вихідним рівнем загальної середньої тяжкості болю та ступеня впливу за коротким опитувальником для оцінювання болю (BPI) впродовж 3- і 6-місячного спостереження. У дослідженні взяли участь пацієнти, які пройшли опитування щодо результатів терапії на її початку і через три місяці, та 158 осіб, стан яких оцінювали на початку втручань і через шість місяців.

Лікування місцевими рецептурними препаратами, наприклад диклофенаком, кетопрофеном, флурбіпрофеном або іншими (не НПЗП), призначали на розсуд клініцистів у поєднанні з безрецептурними добавками, як-от L-карнітин, ліпоєва кислота, метил B-12, піридоксаль-5-фосфат, фолінова кислоту, вітамін D3 або хлорид магнію, які своєю чергою можуть мати знеболювальні властивості.

Результати дослідження підтвердили статистично значуще зниження порівняно з вихідним рівнем середньої тяжкості болю та ступеня впливу ($p < 0,001$ для обох періодів спостереження). Застосування місцевих аналгетиків може бути ефективною та безпечною альтернативою опіоїдам і пероральним рецептурним НПЗП для лікування пацієнтів із хронічним болем.

Опіоїди. Ці препарати зв'язуються з опіоїдними μ-, κ- і δ-рецепторами в центральній (ЦНС) та периферичній нервовій системі (ПНС), активуючи каскад хімічних реакцій, які сприяють модуляції болю (регулювання больових відчуттів на різних рівнях нервової системи) та посиленню задоволення. Два основні ендогенні типи опіоїдів (енкефаліни й ендорфіни), залежно від їх походження та дії на організм, мають високу концентрацію в періакведукальній сірій речовині середнього мозку, утворюючи первинну низхідну модуляторну систему болю, яка відіграє вирішальну роль у процесі знеболення, індукованого застосуванням опіоїдів (Bhatia et al., 2020; Varrassi et al., 2020).

Нейрони, які містять опіоїди, у низхідній модуляторній системі вивільняють їх до дорсального рогу. Водночас зменшується вивільнення глутамату й субстанції Р та пригнічується передача больових імпульсів від периферії до сенсорної зони кори головного мозку, сприяючи модуляції болю.

Опіоїди – потужні препарати, які використовують для лікування помірного та сильного гострого болю. Хоча їх слід призначати з обережністю, балансуючи між ризиком і користю, оскільки їх застосування може призводити до звикання. Після одужання від травми або купірування післяопераційного болю дози опіоїдів слід поступово знижувати та припиняти їх приймання. Зазвичай їх призначають пацієнтам, які не відповідають на лікування неопіоїдними препаратами або не переносять його.

Для аналізу впливу опіоїдів було проведено метааналіз даних 96 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), у яких взяли участь 26169 пацієнтів із больовим синдромом, не пов'язаним з онкологічними захворюваннями, зокрема ноцицептивним, які отримували лікування протягом 1–6 місяців. У кожному із цих досліджень було виявлено статистично значуще зниження виразності больових відчуттів завдяки застосуванню опіоїдів порівняно з прийманням плацебо. Однак загальне зниження больового синдрому та поліпшення фізичного функціонування були помірно клінічно значущими. Крім того, спостерігалося збільшення ризику нудоти та блювання, пов'язаних із терапією опіоїдами, порівняно з прийманням плацебо. Імовірно, лікування опіоїдами забезпечувало переваги щодо знеболення та фізичної функціональності, подібні до таких при застосуванні НПЗП і трициклічних антидепресантів (ТЦА), хоча клінічна значущість цих ефектів була низькою або помірною (Busse et al., 2018; Varrassi et al., 2020).

Лікування пацієнтів із нейропатичним болем

ТЦА, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) та протинападові препарати (ПНП) рекомендовані як препарати першої лінії для лікування пацієнтів із нейропатичним болем (*якість доказів є помірною або високою*) (табл. 4). Згадані засоби частіше використовують для лікування осіб із нейропатичним болем, оскільки вони ефективно зменшують його тяжкість і поліпшують повсякденне функціонування таких пацієнтів (Obata, 2017; Attal and Bouhassira, 2019; Bates et al., 2019; Derry et al., 2019; Finnerup et al., 2021).

Протинападові 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 α2δ-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 α2δ-1. Габапентин зв'язується із субодиницею α2δ-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, ламотриджином, 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 періакведуктальну сіру речовину. Остання стимулює ядра шва через 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 СІЗЗСН 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, доксепін, іміпрамін, дезипрамін та кломіпрамін) та СІЗЗСН (дулоксетин

Таблиця 4. Терапевтичні засоби, поетапно призначувані для лікування пацієнтів із нейропатичним болем

Препарати	Збуджувальні нейромедіатори	Модулятори		Механізм дії
		Ендогенні	Екзогенні	
Терапія першої лінії				
Габапентиноїди (протинападові 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	СІЗЗСН: дулоксетин, венлафаксин	Збільшують рівень серотоніну та норадреналіну шляхом пригнічення зворотного захоплення в синапсах дорсального рогу спинного мозку
			ТЦА: нортриптилін, амітриптилін, доксепін, 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

Закінчення таблиці 4

Препарати	Збуджувальні нейромедіатори	Модулятори		Механізм дії
		Ендогенні	Екзогенні	
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; СІЗЗСН — 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.

і венлафаксин) рекомендовані як препарати першої лінії разом із прегабаліном / габапентином для лікування нейропатичного болю (див. табл. 4).

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 пацієнтів 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 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 використовують препарати лідокаїну та капсаїцину для місцевого застосування (див. табл. 4). У спеціалізованих клініках для знеболення зазвичай призначають пластир 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 страждають 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.

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 аналгетики 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 аналгетиками 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

Ефективне лікування пацієнтів із хронічним болем є бажаною, але часто доволі складною метою. K. T. Nguyen et al. здійснили огляд рекомендованих методів лікування за двох типів болю: м'язового ноцицептивного та нейропатичного. Автори окреслили механізми та шляхи, пов'язані з больовим синдромом, та способи його модуляції за допомогою знеболювальних препаратів із різними механізмами дії. Як вони зазначають, знання цих механізмів може допомогти визначити етіологію больових симптомів та сприяти розробці ефективного плану лікування.

Поєднання препаратів з різними механізмами дії може доповнювати або синергізувати ефекти призначеної терапії. Вибір відповідного лікування має бути індивідуалізованим, здійснюватися, зважаючи на супутні захворювання, соціальні та економічні ресурси, а також уподобання пацієнта. Своєю чергою це допоможе збалансувати переваги та ризики, пов'язані із застосуванням знеболювальних препаратів, а також досягти оптимального полегшення болю та, відповідно, поліпшення якості життя.

Підготувала ***Наталія Купко***

Оригінальний текст документа читайте на сайті www.academic.oup.com