# Біль і тривога: нейрофармакологічне поєднання

**18-20 квітня 2016 року у м. Трускавці відбулася XVIII Міжнародна конференція «Мультимодальні підходи в неврології». Конференція проходить щороку під проводом Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України і збирає провідних фахівців України та пострадянського простору. Ми знайомимо читачів з доповіддю професора Михайла Михайловича Ороса (м. Ужгород), присвяченою актуальній проблемі лікування хронічного нейропатичного болю.**

Михайло Михайлович нагадав учасникам про необхідність розглядати нейропатичний біль у поєднанні з численними процесами у центральній нервовій системі (ЦНС), що його супроводжують. Ці процеси можуть бути вторинними щодо болю, а можуть відбуватися незалежно від нього, справляючи модулюючий вплив на його відчуття.

Так, наприклад, добре відомі умови, які збільшують відчуття болю. До них належать, насамперед, супутні тривога, страх, депресія, хронічний стрес та безсоння. Навпаки, зменшують відчуття болю позитивні емоції, гарний сон, подолання стресу, секс, здорове харчування, фізична активність, розваги та соціальна активність.

На сучасному етапі хронічний біль слід розглядати як «захворювання мозку». Підставою для того є результати низки фундаментальних досліджень, які виявили реорганізацію синаптичних сполучень мозку у систему, що підтримує больові відчуття (Iadarola et al., 1995), атрофію нейронів префронтальної кори і таламуса при хронічній радикулопатії (Apkarian et al., 2004), а також нейрохімічні зміни, що стосуються порушень зв'язування опіоїдів у відповідь на пошкодження спино-таламічного тракту (Zubieta, 2001; Willoch, 2008).

Функціональні зміни мозку, що розвиваються при прогресуванні нейропатії, включають соматосенсорні порушення (гіпералгезія, алодинія, спонтанний біль) при залученні у процес первинної сенсорної та моторної кори, таламуса, заднього острівця; порушення емоційної сфери (депресії, тривога; синдром дефіциту заохочення) при залученні поясної, орбітофронтальної, медіальної фронтальної кори, переднього острівця, nucleus accumbens, гіпокампа, мигдаликів; порушення когнітивно-інтегративних процесів (пам'ять тощо), коли задіяні базальні ганглії, парієтальна кора, скронева доля, гіпокамп, а також порушення процесів модуляції больового відчуття (збільшена чутливість, зменшена відповідь на аналгетики) при змінах у навколоводогінній сірій речовині, клиноподібному ядрі, ядрі шва.

Зважаючи на багаторівневу організацію ноцицептивної системи, набір ліків, що використовується для впливу на кожному рівні, дещо відрізняється. Так, для впливу на процеси трансдукції (периферична ланка) застосовують місцеві анестетики, місцеві форми нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), капсаїцин. На процеси трансмісії (задні роги спинного мозку) можна успішно впливати за допомогою системних НПЗП, опіатів, антагоністів NMDA-рецепторів (N-метил-D-аспартат), антиконвульсантів. Нарешті, процеси перцепції (таламо-кортикальний зв'язок) піддаються впливу системних НПЗП, опіатів, антидепресантів, антиконвульсантів.

За даними K. Meyer-Rosberg та співавт. (2001), пацієнти з периферичним нейропатичним болем мають також значні коморбідні симптоми, серед яких найбільш важливі порушення сну (>60%), депресія (>35%) та тривога (майже 30%). Poulsen та співав. (1987) спостерігали генералізований тривожний розлад (ГТР) у 28% хворих з хронічним болем. А за даними D.A. Fishbain та співавт. (1986), значні прояви тривоги спостерігались у 62,5% таких хворих.

З іншого боку, при тривожних розладах спостерігаються зменшення порогу больового відчуття, полегшується виникнення м'язового, головного болю, больових відчуттів у шлунково-кишковому тракті та експериментального болю, зростає страх больового відчуття (Keogh et al., 2002).

У 1993 р. було виявлено (Kirmayer et al.), що 76% хворих з депресією або тривогою пред'являють скарги на больові відчуття. У 1999 р. в аналогічному дослідженні, що стосувалося великої депресії, частка хворих із скаргами на біль становила 69%.

До переліку ліків, пропонованих оновленими рекомендаціями Європейської федерації неврологічних спільнот (EFNS) з фармакотерапії хронічного невропатичного больового синдрома (2010), увійшли такі препарати, як прегабалін, габапентин, дулоксетин, трициклічні антидепресанти, венлафаксин пролонгованої дії, лідокаїн (пластир). Препаратами резерву вважаються опіоїди, трамадол та капсаїцин.

Заслуговує на увагу те, що антидепресанти, рекомендовані для лікування хронічного нейропатичного болю, не справляють власне аналгетичної дії (виключення – трициклічні антидепресанти та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну – СІЗЗС). Вважається, що ефективність цих препаратів у хворих на нейропатичний біль зумовлена переважно їх анксіолітичною дією (Saletu-Zihlarz et al., 2001). Той самий, на перший погляд парадоксальний, ефект властивий також антиконвульсантам. У різні роки було засвідчено, що, наприклад, вальпроат має протипанічну дію (Woodman, 1994; Keck et al., 1993), а карбамазепіни, вальпроат і ламотриджин позитивно впливають при посттравматичному стресовому розладі (Lipper et al., 1986; Wolf et al., 1988; Fesler et al., 1991; Hertzberg et al., 1999).

Виразні анксіолітичні властивості мають антиконвульсанти габапентин (Chouinard et al., 1998; Pande et al., 1999) та прегабалін (Feltner et al., 2003).

Головний механізм дії прегабаліну пов'язують з його здатністю зв'язуватись із α2δ-субодиницею потенціалзалежних $Ca^{2+}$-каналів у нервових клітинах. З'ясовано, що в умовах нейропатії кількість α2δ-субодиниць в задніх рогах спинного мозку зростає, що розцінюється як матеріальний субстрат соматосенсорних порушень. Прегабалін, блокуючи α2δ-субодиниці, пригнічує ноцицептивну передачу у спинному мозку. Вважають, що динаміка його ефекту залежить саме від наявної кількості цих субодиниць: чим їх більше на мембранах нейронів, тим швидше розвивається ефект препарату.

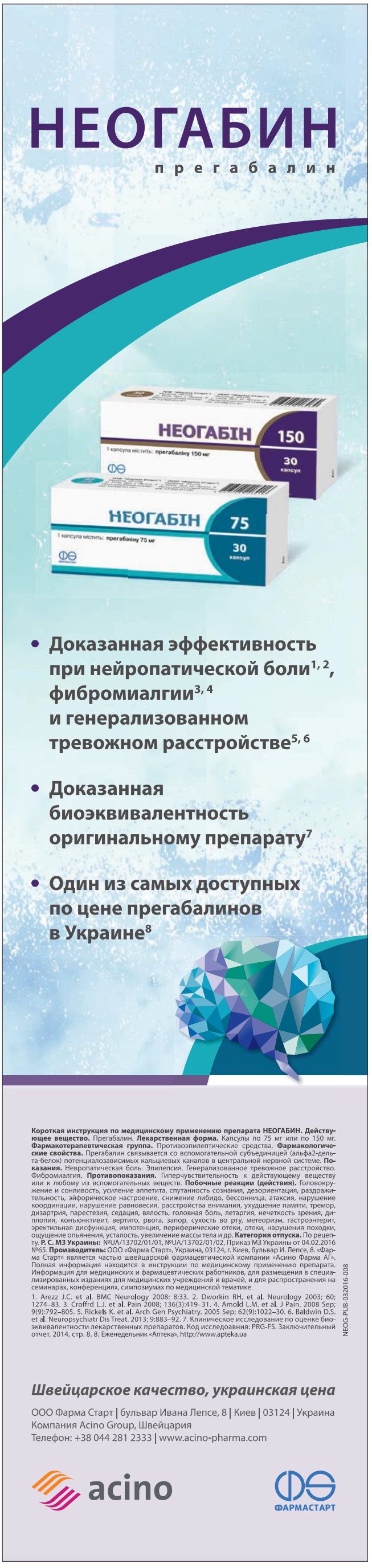
Переваги клінічного використання прегабаліну засвідчені цілою низкою досліджень. Рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження підтверджують його ефективність у лікуванні ГТР. Прегабалін за силою дії не поступається лоразепаму, алпразоламу та венлафаксину при лікуванні пацієнтів з помірним та вираженим ГТР (Rickets et al., 2002). Анксіолітична дія прегабаліну розпочинається протягом першого тижня прийому препарату. Це раніше, ніж при призначенні пароксетину та венлафаксину (Kasper et al., 2002). Крім того, прегабалін виявився здатним попереджати рецидиви ГТР. Препарат має сприятливий профіль переносимості. Його найбільш істотні побічні ефекти – запаморочення та сонливість легкого або помірного ступеня – мають тимчасовий характер. Було продемонстровано його безпеку та добру переносимість у хворих літнього віку (Montgomery et al., 2006). Здатність до міжлікарської взаємодії у прегабаліну мінімальна. Також він не викликає клінічно значущого синдрома відміни. Одночасно прегабалін практично не викликає звикання та залежності на відміну від інших препаратів, що застосовуються для лікування тривожних розладів. За переконанням Bandelow та співавт. (2007), прегабалін слід розглядати як альтернативу бензодіазепінам у лікуванні ГТР. За даними Rickels та співавт. (2012), додавання прегабаліну до антидепресантів груп СІЗЗС та SNRI (інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну) перевершує ефект лікування лише цими препаратами.

Сучасна лікувальна тактика у пацієнтів з наявними тривожними проявами передбачає використання в якості препаратів першого ряду прегабаліну та антидепресантів груп СІЗЗС та SNRI. Ефект від їх прийому повинен проявитися за 4-6 тижнів. Подальша тактика залежить від характеру віповіді. При позитивній відповіді прийом препарату продовжується. При частковій відповіді прийом продовжується ще на 4-6 тижнів з подальшою повторною оцінкою відповіді. Відсутність відповіді вимагає збільшення дози або зміни препарату.

До препаратів другої лінії належать бензодіазепіни (не менш ефективні, але здатні викликати звикання та залежність). Їх призначають пацієнтам, резистентним до лікування препаратами першого ряду, за умови відсутності хімічної залежності в анамнезі. Крім того, бензодіазепіни можна тимчасово призначати разом з препаратами першої лінії до початку антидепресивної дії.

Трициклічні антидепресанти, попри свою ефективність, також належать до препаратів другої лінії через порівняно гіршу переносимість.

З урахуванням певного сполучення механізмів розвитку хронічного болю та тривоги або депресії доцільність використання анксіолітичних властивостей прегабаліну у хворих, що страждають на хронічний біль, стає зрозумілою. Наведені дані про переваги клінічного використання прегабаліну роблять цей препарат надзвичайно привабливим для застосування у повсякденній практиці.

*Підготував* ***Федір Добровольський***

NEOG-PUB-062016-014