

## РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ: НАЙНОВІШІ СТРАТЕГІЇ КОНТРОЛЮ БОЛЮ

A. G. Lipman  
Rheumatoid Arthritis: Newest Strategies to Control the Pain  
Consultant 1999; (Apr): 1228–1244

Близько 40 млн. американців страждає від артритів різного генезу. Найчастіше трапляється остеоартрит, натомість ревматоїдний артрит (РА) частіше призводить до важких наслідків. Прогресуюча деструкція суглобів і інвалідизація, пов'язані з РА, щороку є причиною понад 9 млн. амбулаторних відвідувань лікарів і принаймні 250 тис. госпіталізацій. Ключовим моментом клінічної картини РА є хронічний невмолимий біль, що змушує хворих приймати численні медикаменти і вдаватися як до загальноновизнаних, так і до альтернативних лікувальних заходів.

Як допомогти пацієнтові найефективніше здолати нестерпний, потенційно інвалідизуючий біль при РА? Сучасні підходи контролю болю при РА включають анальгетики і препарати, які впливають на перебіг захворювання. У цій статті я зверну увагу на ключові моменти, які допоможуть вам розпізнати часті больові синдроми, пов'язані з РА, а також обговорю допоміжні методи лікування, включаючи призначення опіоїдів, які все ширше застосовуються для лікування болю у хворих з РА.

### Наслідки болю

Несприятливі наслідки, пов'язані з неефективно лікованим болем, є набагато глибшими і далекосяжнішими, ніж вважає багато лікарів. Основним правилом раціонального лікування є те, що потенційна користь повинна переважати над потенційним ризиком. Якщо ризик, зумовлений недостатньо ефективним лікуванням, зростає, то користь лікування зростає також. У таких випадках показане агресивніше лікування.

**Економічні аспекти й особисті фінансові витрати.** Загальна сума витрат американського суспільства, пов'язаних з хронічним болем, який не зумовлений пухлинами (цей тип болю, як звичайно, пов'язаний з РА), нині перевищує 100 млрд. дол. щороку. Ця сума включає прямі витрати на лікування, втрату працездатності і абсентеїзм<sup>1</sup>. Проте так само важливими є і питання якості життя. Вони стосуються неспроможності працювати, повноцінно відпочивати, порушення самообслуговування і зниження самооцінки цінності свого існування.

**Фізіологічні ефекти болю.** Пластичність нервової системи є вищою, ніж досі вважали. Наше нове розуміння механізмів гострого і хронічного болю вимагає більш раннього й агресивнішого втручання для забезпечення стійкого полегшення. Наприклад, незворотні зміни в задньому розі спинного мозку виявляють у межах кількох годин від больового стимулу. Якщо важкий біль не вщухає, можуть настати незворотні зміни, незважаючи на те, що на периферії відбулося загоєння.

Раннім ефектом хронічного болю є збільшення катаболічних потреб. Це порушує загоєння рани, спричинює слабкість і розпад м'язової та сполучної тканини. Біль сам по собі може порушувати дихання, а також спричиняти затримку води і натрію, впливати на моторику кишок і серцево-судинну систему.

Такі наслідки особливо несприятливі у пацієнтів з РА. Оптимальні загоєння і регенерація тканин необхідні для компенсації впливу ерозії суглобів й інших проявів

<sup>1</sup> Постійна "відсутність" на робочому місці, часто без видимої причини (прим. ред.).

артропатії; м'язова сила необхідна для подолання тугорухомості суглобів і обмеженого діапазону рухів у них. Зменшення рухомості кінцівок також перешкоджає досягнути одне із завдань лікування — підтримати спроможність пацієнта рухатися, і збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень, особливо після хірургічних втручань.

**Психологічні ефекти болю.** Тривалий біль спричинює або посилює тривогу, депресію, порушує сон, що, своєю чергою, посилює біль. Він також може призводити до екзистенціальних страждань, коли пацієнт переймається питаннями про сенс і значення власного життя і може вдаватися до суїцидальних спроб. Формується вадливе коло, коли біль призводить до зниження якості життя і викликає в пацієнта думки про евтаназію і суїцид, будучи, своєю чергою, результатом надмірної обережності медиків у лікуванні болю.

**Імунологічні ефекти болю.** Прямий вплив болю на імунну функцію є клінічно важливим. Найсуттєвішим імунологічним наслідком є зменшення кількості клітин-природних кілерів. Вплив на інші лімфоцити ще не з'ясовано. Зрозуміло, що при автоімунних захворюваннях, таких як РА, терапія яких включає потужні імуносупресорні засоби, небажаним є порушення імунної відповіді внаслідок болю.

**Нейтралізація артритичного болю.** Необхідним є комплексний лікувальний підхід, що може здійснюватися сімейними лікарями і передбачає ефективну нейтралізацію численних наслідків болю, які шкідливі кожен сам по собі і при комбінації взаємно підсилюються. Оскільки несприятливі наслідки болю є глибшими, ніж вважали раніше, то заходи з контролю болю повинні розпочинатися раніше й агресивніше.

У пацієнтів з РА значення мають як важкість, так і тривалість болю. Природа болю може коливатися від болю в суглобах у спокої, при навантаженні і при досягненні крайніх точок діапазону рухів до болю запального генезу і зумовленого синовіітом або глибокого болю при запущеній ревматоїдній хворобі.

Заходи для полегшення болю при РА включають призначення простих анальгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів (НСПЗП), антиревматичних препаратів другого ряду (яких називають також протиревматичними препаратами, які модифікують перебіг захворювання або ПРПМПЗ), імуносупресорів, кортикостероїдів, опіоїдів, а також фізіотерапію і поведінкову терапію. Ацетамінофен є простим анальгетиком вибору при остеоартриті. Проте в лікуванні РА він займає дуже скромне місце. Ацетамінофен і пропосифен, які також застосовуються для зняття болю при остеоартриті, не мають протизапальної активності, тому їх тривале призначення при РА призведе до безболісної деструкції суглобів. НСПЗП, у т. ч. аспірин, є препаратами вибору для контролю симптоматики і зменшення запалення при РА.

### Нестероїдні протизапальні препарати

Будь-який НСПЗП може бути ефективним як знеболюючий і протизапальний засіб при РА. При лікуванні ревматоїдного артрити НСПЗП забезпечують симптоматичне полегшення болю і зменшення тугорухомості, а також допомагають запобігти німому прогресуванню захворювання. Проте вони не впливають на природний перебіг РА, і самих цих препаратів недостатньо для запобігання прогресуючому ураженню суглобів у пацієнтів з пізніми стадіями РА. Для досягнення найкращих результатів НСПЗП треба приймати регулярно.

**Дія НСПЗП.** Анальгетичний і протизапальний ефекти НСПЗП зумовлені інгібуванням синтезу простагландинів, які відіграють провідну роль у запальному процесі і в передачі болю з периферичної нервової системи до ЦНС. Проте ефекти простагландинів цим не обмежуються, вони також захищають слизову шлунка і здійснюють суттєвий вплив на функцію нирок (див. рисунок).

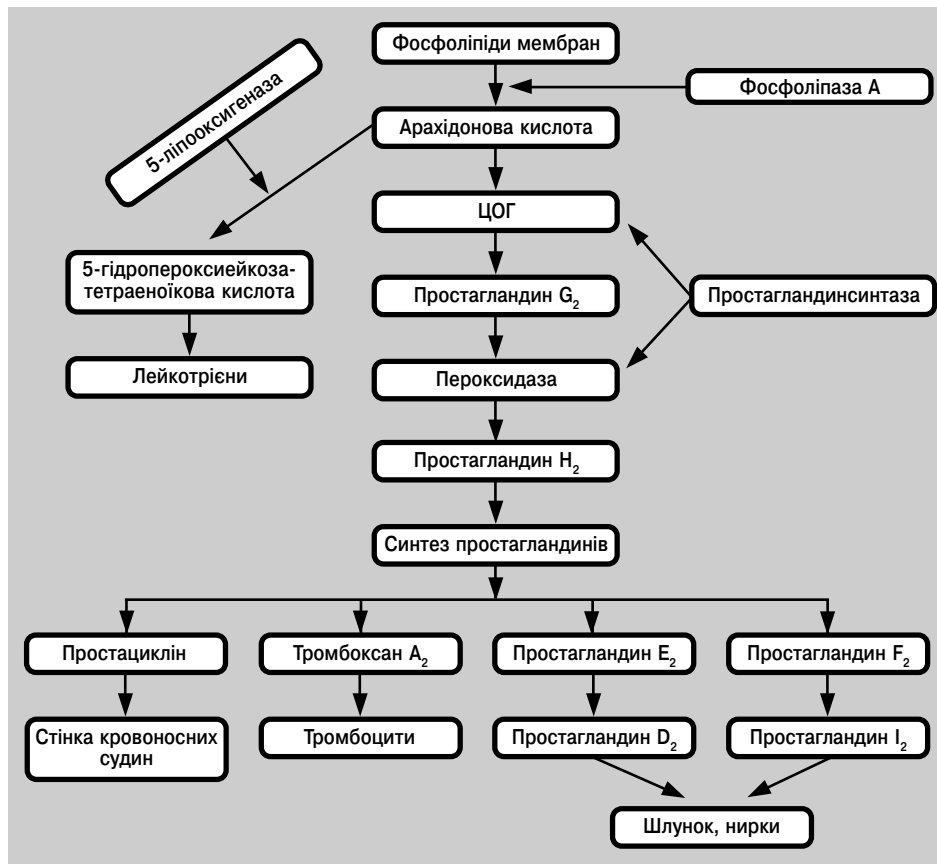


Рисунок. Роль циклооксигенази в синтезі простагландинів

Зокрема, простагландини групи E мають натрійуретичний вплив, сприяють дилатації судин внутрішніх органів і, будучи прямими антагоністами антидіуретичного гормону, перешкоджають затримці води нирками. До побічних ефектів, які можуть розвинути внаслідок інгібування синтезу простагландинів E, належать запалення і виразкування шлунково-кишкового каналу, ішемія нирок і азотемія, а також збільшення ризику виникнення гострого інтерстиціального нефриту. НСПЗП можуть також впливати на агрегацію тромбоцитів, яка посідає важливе місце у зсіданні крові.

Специфічна дія НСПЗП полягає в інгібуванні ферменту циклооксигенази (ЦОГ), яка поділяється на дві основні ізоформи — ЦОГ-1 і ЦОГ-2. ЦОГ-1 виявлено в тромбоцитах, слизовій шлунка і нирках. Із дією ЦОГ-1 пов'язані такі життєво необхідні функції, як захист слизової шлунка, що пояснює, чому більшість НСПЗП підвищують ризик виникнення гастропатії і виразкоутворення в шлунку. Натомість ЦОГ-2 задіяна в місці запалення, при агрегації тромбоцитів і при патологічних станах шлунково-кишкового каналу і нирок.

**Вибір НСПЗП.** Як звичайно, пацієнти приймають НСПЗП при виникненні потреби, і вибір препарату є суто емпіричним. Немає способу передбачити, який НСПЗП буде ефективним для лікування РА у конкретного пацієнта; хімічна структура і заміщені групи не впливають на ефективність і переносимість. Новіші

НСПЗП не обов'язково будуть ефективнішими, ніж старі препарати, які загалом є дешевшими.

У практиці сімейного лікаря початковий вибір НСПЗП доцільно робити на основі їх вартості і необхідної частоти прийому. Наприклад, напроксен може бути доцільнішим для пацієнта, якому ліпше приймати препарат двічі на день, а ібупрофен — для хворого, якому зручніше приймати ліки 3—4 рази на добу. Для остаточного визначення ефективності НСПЗП необхідно приймати його в рекомендованій дозі принаймні 3 тижні; якщо в кінці цього терміну пацієнт не відзначає ефекту, слід застосувати інший препарат. Не обов'язково переходити від одного хімічного класу препаратів до іншого, оскільки суттєвої залежності клінічної ефективності від хімічної структури НСПЗП не виявлено.

Більшість НСПЗП можна вважати еквівалентними щодо ризику виникнення гастропатії. Проте є два препарати, які не мають клінічного впливу на агрегацію тромбоцитів у максимальній терапевтичній дозі, і які доцільно призначати пацієнтам з порушеннями зсідання крові або схильністю до кровотеч. Це салсалат (димер саліцилової кислоти) і холін-трисаліцилат магнію, які можуть призводити до шуму у вухах і гастропатії. Оскільки будь-які НСПЗП суттєво впливають на функцію нирок, важливо простежити, щоб пацієнти вживали достатньо рідини.

Нові інгібітори ЦОГ-2 мають потужні протизапальні і анальгетичні властивості, які зіставимі з дією традиційних НСПЗП, проте їх прийом супроводжується суттєво меншим ризиком побічних ефектів з боку шлунково-кишкового каналу. Проте FDA<sup>2</sup> поки що вимагає вміщувати застереження щодо токсичного впливу на шлунково-кишковий канал на інструкціях інгібіторів ЦОГ-2 целекоксибу і рофекоксибу. Тільки після вивчення даних тривалого спостереження за результатами застосування цих препаратів ми з певністю знатимемо про ризик гастропатії при їх застосуванні. Нині немає певних даних, що інгібітори ЦОГ-2 менш нефротоксичні і менше впливають на функцію тромбоцитів, ніж старі НСПЗП.

Іншим підходом до лікування пацієнтів з високим ризиком виразок внаслідок застосування НСПЗП є комбіноване призначення *per os* диклофенаку (НСПЗП) і мізопростолу — синтетичного цитопротекторного простагландину, який захищає слизову шлунка, незважаючи на присутність НСПЗП. Мізопростол можна приймати також окремо або у поєднанні з іншими НСПЗП. Треба врахувати, що НСПЗП-асоційована гастропатія може розвинутиися без жодних передвісників у пацієнтів без відповідного анамнезу, проте ризик вищий в осіб з виразковою хворобою в анамнезі.

### **Протиревматичні препарати, які модифікують перебіг захворювання**

Пацієнти, в яких захворювання залишається активним, незважаючи на прийом НСПЗП або інгібіторів ЦОГ-2, є кандидатами для призначення засобів другого ряду — ПРПМПЗ. Ці засоби зменшують пошкодження суглобів або запобігають йому, зберігають їх функцію і підтримують працездатність пацієнта. Хоча ці препарати не є специфічно скеровані на контроль болю, вони можуть поліпшувати стан суглобів, внаслідок чого біль зменшується.

**Роль ПРПМПЗ в лікуванні РА.** Первинною метою терапії ПРПМПЗ є запобігання пошкодженню суглоба. Не слід відкладати їх призначення більше, ніж на 3 місяці після встановлення діагнозу РА, якщо у пацієнта не минають біль у суглобах, ранкова скованість або втома, синовіїт або підвищені ШОЕ чи рівень

<sup>2</sup> Агентство ліків і продуктів США (прим. ред.).

C-реактивного білка. Терапія ПРПМПЗ доцільна, якщо ураження суглобів виявлено при обстеженні або рентгенографії. Для збільшення ймовірності ремісії у пацієнтів без анатомічних пошкоджень суглобів внаслідок захворювання більшість ревматологів нині віддає перевагу агресивнішому і більш ранньому застосуванню ПРПМПЗ, ніж це робили раніше.

**Стандартні засоби.** До ПРПМПЗ, які нині застосовують при лікуванні РА, належать метотрексат, сульфасалазин, гідроксихлорохін, солі золота для ін'єкцій, пероральні препарати золота, ауранофін, D-пеніциламін, азатиоприн, циклоспорин і циклофосфамід. Їх короткотермінову ефективність неодноразово засвідчено за допомогою мета-аналізу і клінічних досліджень. Віддалені позитивні ефекти обмежуються внаслідок токсичності або недостатньої ефективності через кілька років застосування.

Більшість ревматологів для індукції ремісії нині частіше застосовують комбінацію ПРПМПЗ, ніж монотерапію. Найчастіше призначають метотрексат, а найчастішими комбінаціями є поєднання метотрексату з гідроксихлорохіном або сульфасалазином і гідроксихлорохіну з золотом. Як звичайно, початковим вибором є метотрексат, навіть при легкій формі РА; інші препарати при необхідності призначають додатково для оптимального контролю.

Деякі ревматологи починають терапію ПРПМПЗ агресивно з кортикостероїдів, що забезпечує швидкий контроль патологічного процесу, а тоді переходять до метотрексату чи золота або їх поєднання. Ключовими факторами для вибору ПРПМПЗ є вартість, зручність застосування і наявність можливості моніторингу токсичної дії. Важливим аспектом є те, чи токсичність при комбінованому лікуванні додається, чи пацієнт має супутню патологію, а також те, який термін необхідно для появи лікувального ефекту.

**Нові препарати.** Очікують, що недавно введені в практику ПРПМПЗ забезпечать полегшення болю завдяки поліпшенню контролю над патологічним процесом. Лефлуномід є засобом для орального застосування, і призначається 1 раз на день. Це перший новий ПРПМПЗ за останні більш ніж 10 років. Як вважають, він насамперед блокує гіперпродукцію імунних клітин, які призводять до запалення суглобів. Очікують, що в лікуванні цей препарат займе нішу, подібну до метотрексату, від якого лефлуномід відрізняється меншою кількістю побічних ефектів.

Лефлуномід у вересні 1998 р. отримав дозвіл FDA для лікування активного РА в дорослих. Оскільки він насамперед діє на лімфоцити, очікується мінімальний побічний вплив на шлунок, кишки і нирки. Найчастішими побічними ефектами є діарея, висипка, алопеція і підвищені результати печінкових проб. Він протипоказаний жінкам, які не застосовують надійних методів запобігання вагітності.

Іншим препаратом, який недавно дозволено для лікування РА, є етанерцепт — розчинні фрагменти протеїну Fc, які зв'язують рецептори фактору некрозу пухлин (TNF — тумор-некротичного фактору). Він діє як модифікатор біологічної відповіді, зворотно інгібуючи дію TNF — цитокіну, який відіграє провідну роль у розвитку і прогресуванні запалення при артриті. Етанерцепт конкурентно інгібує зв'язування молекул TNF з TNF-рецепторами, роблячи цей цитокін неактивним і зменшуючи активність запалення.

Етанерцепт призначають двічі на день у вигляді підшкірних ін'єкцій. Його можна застосовувати у вигляді монотерапії у випадках, коли не отримано позитивного ефекту від інших ПРПМПЗ, а також вводити у комбінації з метотрексатом без суттєвого посилення побічних ефектів у тих випадках, коли терапія самим метотрексатом неефективна. У клінічних вивченнях найсерйознішим побічним ефектом була реакція в місці ін'єкції від слабкої до середньої сили.

## Неартропатичні больові синдроми

Зосередження уваги на болевій, пов'язаному із суглобами, може призвести до того, що залишаться непоміченими два частих типи хронічних больових синдромів, які можуть сформуватися у поєднанні з РА. Першим є міофасціальний біль, який часто є результатом ураження м'язів і посилюється внаслідок їх інактивності. Він часто стає вираженішим при прогресуванні захворювання. Другим є периферичний нейропатичний біль, який виникає внаслідок ураження аферентних сенсорних нейронів. Обидва ці синдроми можуть суттєво погіршувати стан хворих на РА.

Важливо розпізнати і контролювати ці два типи болю, як звичайно, за допомогою комбінації фармакологічних, фізіотерапевтичних і поведінкових заходів. Чим раніше розпочато лікування, тим ліпший прогноз щодо зворотного розвитку синдрому. Виражений або рефрактерний міофасціальний або нейропатичний біль може бути показом до скерування пацієнта в міжпрофільну клініку лікування болю. У важких випадках для лікування хронічного болю іноді ефективні блокади нервів або ін'єкції у тригерні точки.

**Міофасціальні больові синдроми.** Міофасціальний біль, як звичайно, призводить до порушення активності пацієнта, а обмеження користування м'язами, своєю чергою, викликає їх скованість, слабкість, напруження і страх пацієнта перед користуванням ними. Характер болю часто описують як ниючий і надокучливий. При пальпації виявляють локальні болючі ділянки, які відомі як тригерні точки. Їх найчастіше виявляють у масивах великих м'язів, таких як трапецієподібний, ромбоподібний або чотириголовий. При пальпації тригерні точки часто створюють відчуття "гравію" або вузликів під шкірою, і достатньо сильне натискання пальцем викликає біль, який має стабільну іррадіацію. Хронічний міофасціальний біль призводить до розладів сну і настрою, і проблема замикається у вадливе коло.

Подібно до суглобового, міофасціальний біль є ноцицептивним. Периферичні ноцицептори є закінченнями слабо мієлінізованих або немієлінізованих нервів і проводять ноцицептивний імпульс з місця подразнення через аферентні нейрони до больових рецепторів у задньому розі спинного мозку. Коли сигнал досягає кори головного мозку, він сприймається як біль.

Лікування міофасціального болю часто вимагає фізіотерапії і реабілітації, що може бути утруднене внаслідок стану суглобів (табл. 1). Розтягування уражених м'язів (для розрядки активних тригерних точок) і збільшення їх сили (для зменшення реактивації тригерних точок) є основами реабілітації. Напрямою такої програми реабілітації визначає лікар-спеціаліст з лікувальної фізкультури. Лікувальна фізкультура може полегшуватися шляхом зменшення болю внаслідок застосування НСПЗП, за необхідності — опіоїдів або блокад нервів, якщо болючими є великі групи м'язів.

Розрядка тригерних точок є ключовим моментом ефективного лікування. Неінвазивної розрядки тригерних точок часто можна досягнути шляхом розтягування чітко визначених м'язів, застосуванням охолоджуючого спрею або крижаного масажу. У випадку важкого синдрому міофасціального болю, коли неінвазивні заходи не дають змоги досягнути розрядки, може виникнути потреба в ін'єкціях у тригерні точки. Такі ін'єкції роблять також і в легших випадках, якщо рухи, як пасивні, так і активні, неможливі через РА. Ін'єкції в тригерні точки є додатком до фізичної терапії. Правило каже, що пацієнти, яким зроблено ін'єкції в тригерні точки, повинні почати програму розтягування в межах 2 годин.

Синдрому міофасціального болю можна запобігти, мобілізувавши уражену ділянку відразу після початкового ураження, знизивши напруження м'язів і стрес

Таблиця 1.  
Лікування міофасціального болю

<b>Лікування</b>
Мобілізація уражених м'язів за допомогою реабілітації і лікувальної фізкультури
Зменшення болю для полегшення реабілітації
Розрядка тригерних точок
<b>Запобігання</b>
Мобілізація ураженої ділянки якомога швидше після пошкодження
Зменшення напруження м'язів і стресу
Зменшення страху, який підтримує біль

та заспокоївши страх пацієнта, щой підтримує існування болю. Програма лікування стресу і психологічне консультування, які застосовують у багатопрофільних програмах лікування болю, можуть допомогти пацієнтові опанувати біль. Можуть також бути корисними методики релаксації і самонавіювання.

**Нейропатичний больовий синдром.** Біль, зумовлений периферичною нейропатією, трапляється у хворих на РА рідше, ніж міофасціальний, проте може бути головною перешкодою на шляху до активізації пацієнта. Він зумовлений пошкодженням периферичних ноцицептивних або аферентних нейронів. Причинами можуть бути термічні пошкодження (як надмірним теплом, так і холодом), ішемічні пошкодження, діабетична нейропатія, постгерпетична невральгія або пошкодження нерва (внаслідок хірургічного втручання, травми або авульсії нервового сплетіння).

Біль з'являється, як звичайно, через кілька тижнів або місяців після гострого пошкодження нерва (табл. 2). Характер болю найчастіше пекучий або нагадує удар струмом, часто з поколюванням і парестезіями. Часто трапляються гіперальгезія (патологічно підвищена чутливість до болю) і гіперпатія (патологічно підвищена суб'єктивна відповідь на повторні больові стимули). Часто виявляють і зони зниженої чутливості. Зона поширення болю відповідає зоні іннервації певним нервом.

Характерною ознакою болю, зумовленого периферичною нейропатією, є алодинія. Пацієнт може характеризувати біль від легкого

Таблиця 2.  
Ознаки нейропатичного болю

Поява в межах кількох тижнів або місяців після гострого пошкодження нерва
Алодинія
Поколювання, пекучі, "електричні" або парестетичні відчуття
Стріляючий біль
Гіперальгезія
Гіперпатія
Ділянки зниженої чутливості
Симптоми, що відповідають зоні іннервації

дотику, як відчуття опіку шкіри паяльною лампою або розпеченим залізом.

**Лікування нейропатичного болю.** Лікування нейропатичного болю є в основному медикаментозним (табл. 3). Сімейний лікар може застосувати трициклічні антидепресанти (напр., амітриптилін і дезипраміні), а також антиконвульсанти (напр., габапентин і карбамазепін). Можуть бути корисними також мексилетин і місцево капсаїцин. Можна застосувати опіоїди, проте вони не завжди ефективні при нейропатичному болеві. Якщо медикаментозні засоби не ефективні, пацієнта скеровують у спеціалізований відділ з лікування болю.

Препаратами першого вибору є трициклічні антидепресанти. Ці недорогі препарати не менш ефективні, ніж дорожчі антиконвульсанти. Амітриптилін, іміпрамін і докsepін є третинними амінами (табл. 4), які ефективні, проте мають вираженішу седативну і антихолінергічну активність, а також можуть призводити до вираженої ортостатичної гіпотензії, на відміну від таких же ефективних вторинних трицикліч-

Таблиця 3.

## Препарати

для лікування нейропатичного болю

Трициклічні антидепресанти  
(напр., амітриптилін, дезипраміні)Антиконвульсанти  
(напр., габапентин, карбамазепін)

Мексилетин

Місцево капсаїцин

Опіоїди (для деяких пацієнтів)

Таблиця 4.

Характеристики трициклічних антидепресантів,  
які застосовують для лікування болю

Засіб	Антихолінергічний ефект	Седативний ефект	Інгібування зворотного захоплення норадреналіну	Інгібування зворотного захоплення серотоніну	Ортостатичний ефект	Період напів-існування (год.)
Третинні аміни						
Амітриптилін	+4	+4	+2	+4	+2	30-45
Іміпрамін	+2	+2	+2	+4	+3	10-25
Докsepін	+2	+3	+1	+4	+2	8-25
Кломіпрамін	+3	+3	+2	+4	+2	80-100
Триміпрамін	+2	+3	+1	+1	+2	7-30
Вторинні аміни						
Дезипрамін	+1	+1	+4	+2	+1	12-25
Нортриптилін	+2	+2	+2	+3	+1	18-45
Амоксапін	+3	+2	+3	+2	+1	8-30
Протриптилін	+3	+1	+4	+2	+1	65-90



них амінів дезипраміну, нортриптиліну і протриптиліну. Дезипрамін є засобом вибору з препаратів цієї групи завдяки малій вираженості побічних ефектів і короткому періоду напівіснування. Доза для лікування нейропатичного болю становить від третини до половини тієї, яку призначають для лікування депресії. Ефект з'являється через 5—15 днів, цей термін набагато коротший, ніж необхідно для появи антидепресивного ефекту. Ефект трициклічних антидепресантів у цьому випадку зумовлений інгібуванням зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну, а не послабленням депресії.

Якщо терапія трициклічними антидепресантами впродовж 2—3 тижнів у повній дозі (як звичайно, по 100 мг 1 раз на день) не забезпечує достатнього ефекту, її необхідно доповнити антиконвульсантами. Вони, як і трициклічні антидепресанти, є ефективними нетрадиційними анальгетиками тільки при нейропатичному болю, але не при міофасціальному (табл. 5). Механізм їх дії полягає в запобіганні або у зменшенні схильності уражених нейронів надмірно розряджатися і в пригніченні поширення збудження з патологічних вогнищ на нормальні нейрони.

Таблиця 5.  
Ад'ювантна медикаментозна терапія болю

Клас ліків	Основний механізм контролю болю
Трициклічні антидепресанти (напр., амітриптилін, дезипрамін)	Посилення зворотного захоплення моноамінів (при нейропатичному болю)
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (напр., флуоксетин, пароксетин, сертралін)	Поліпшення емоційного сприйняття
Антиконвульсанти (напр., габапентин, карбамазепін)	Зменшення проникності мембран для іонів натрію
Тразодон	Поліпшення сну
Антигістамінні препарати (напр., дифенгідрамін)	Поліпшення сну, контроль симптоматики
Анксиолітики	Зменшення стресу
Центральні стимулятори (напр., метилфенідат, декстроамфетамін)	Зменшення седації

Усі антиконвульсанти мають деяку ефективність при лікуванні нейропатичного болю. Фенітоїн, карбамазепін і вальпроат шляхом інактивації натрієвих каналів зменшують потенціал нейронів щодо розрядження з високою частотою. Клоназепам і фенобарбітал посилюють гальмування, опосередковане через рецептори до  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (ГАМК). Габапентин, аналог ГАМК, зв'язується зі специфічними рецепторами на поверхні нейронів тих ділянок ЦНС, які пов'язані зі "збудливими" амінокислотами.

Усі застосовувані антиконвульсанти мають седативну дію і спричинюють порушення рівноваги. Клінічний досвід засвідчує, що габапентин переноситься найліпше з усіх антиконвульсантів. Для лікування болю призначають такі ж дози, як і при судомі. Габапентин, як звичайно, ефективний у дозах від 900 до 1800 мг/добу.

Якщо для контролю болю недостатньо виявиться і комбінація антидепресантів з антиконвульсантами, можна додатково застосувати місцевий анестетик. Внутрішньовенне введення лідокаїну ефективно, проте, очевидно, непридатне для тривалого застосування. Мексилетин, антиаритмічний препарат з місцево-анестезуючою дією, можна застосувати орально з різними ефектами. Дозу його поступово збільшують (титрують) до 10 мг/кг/добу. Токсичність іншого орального аналога місцевих анестетиків — токаїніду, перешкоджає його застосуванню з цією метою.

Місцеве застосування капсаїцину може поліпшити ефективність оральної терапії. Цей фермент, який виділено з пекучого перцю, вичерпує запас субстанції P — ендогенного медіатора болю. Капсаїцин застосовують у кремах і лосьйонах у концентрації 0,025% і 0,075%, які можна наносити 2—4 рази на день. Рекомендуйте пацієнтові починати з мінімальних концентрацій для зменшення ризику опіку і ретельно уникати потрапляння засобу в очі і на слизові оболонки. Інші поліпшення настає лише через 2—4 тижні.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), до яких належать флуоксетин, пароксетин і сертралін, показані при депресії, яка часто з'являється паралельно з хронічним болем. Ці антидепресанти самі по собі не є анальгетиками. СІЗС часто показані пацієнтам з хронічним болем і депресією, у т. ч. тим, які отримують малі дози трициклічних антидепресантів для лікування нейропатичного болю. У таких випадках треба врахувати, що конкурентна взаємодія цих препаратів з системою цитохрому Р-450 може призвести до збільшення концентрації трициклічного антидепресанта в сироватці крові в 2—3 рази. Тому при одночасному застосуванні з селективними інгібіторами СІЗС доза трициклічних антидепресантів не повинна перевищувати 50 мг/добу.

### **Опіоїди в лікуванні ревматоїдного артриту**

**Прийнятність опіоїдів.** Ще кілька років тому в літературі підтримувалася догма, що опіоїди ніколи не повинні застосовуватися при артритичному болеві. Проте в останні кілька років результати контрольованих досліджень підтвердили доцільність застосування опіоїдів для лікування болю при РА.

У консенсусі Американської академії больової медицини і Американського товариства болю визначено, що опіоїди можуть бути ефективними анальгетиками і займати важливе місце в лікуванні окремих пацієнтів з хронічним болем, не зумовленим злоякісними пухлинами. Деякі автори твердять, що опіоїди недостатньо застосовуються в лікуванні болю, який не зумовлений злоякісними пухлинами, особливо у пацієнтів старшого віку.

**Ефективність і безпечність опіоїдів.** З 1982 до 1992 р. у 12 роботах, які узагальнили досвід призначення опіоїдів при хронічному болеві, не зумовленому злоякісними пухлинами, повідомляється про те, що частота ефективних результатів коливається в межах 50—90%. Частота виникнення залежності в цих дослідженнях становила приблизно 10%. Пацієнти повідомляли про функціональне поліпшення під час прийому опіоїдів і після того, як їм відмінили це лікування.

Одним із найважливіших було дослідження, виконане в Німеччині Zenz і співавт. Воно охоплювало 100 пацієнтів, які страждали від хронічного болю, не зумовленого злоякісними пухлинами, упродовж терміну від 2 тижнів до 14 років. З них 23 страждали від болю довше 1 року. Приблизно 25% мали біль у спині, 10 — біль, пов'язаний з остеопорозом, і невелика частина пацієнтів — артритичний біль. Суттєве полегшення відзначено у 51 пацієнта, часткове — у 28. Проте фізичний стан погіршився в 21 пацієнта.

Функціональне поліпшення є важливим критерієм оцінки результатів лікування. Іноді пацієнти не реагують на терапію опіоїдами, рідше вони не мають мотивації, і тому їх функціональний статус погіршується. Найсуттєвішою знахідкою Zenz і співавт. було те, що фізична спроможність поліпшується прямо пропорційно до ступеня анальгезії.

При застосуванні опіоїдів з приводу гострих станів є загроза пригнічення дихання. Проте через 5—7 днів терапії настає толерантність до респіраторно-депресивного ефекту, і при тривалій терапії опіоїдами, на відміну від НСПЗП, не відзначено важких токсичних впливів на внутрішні органи.

**Покази для терапії опіоїдами.** У випадку важкого хронічного болю, не зумовленого злякисними пухлинами, коли немає полегшення від інших заходів, треба розглянути можливість терапії опіоїдами. При цьому треба бути обережним, щоб не призначити опіоїди пацієнтам, які зловживають медикаментами. Доказами зловживання можуть бути невідповідний спосіб життя, анамнез зловживання медикаментами, прохання про збільшення дози опіоїдів та інші дані про втрату контролю. Обов'язковим є документування підстав для призначення опіоїдів, дозування і функціонального стану пацієнта перед і після призначення лікування.

Якщо є сумніви щодо доцільності опіоїдної терапії у конкретного пацієнта, необхідна консультація психіатра. Доцільно, щоб контракт про лікування, підписаний вами і пацієнтом, передбачав, що опіоїди буде випускати лише один лікар, купувати їх пацієнт буде лише в одній аптеці, без попередження будуть виконуватися контрольні аналізи сечі, а пацієнт не вимагатиме видачі препаратів замість загублених або пошкоджених, а також передчасного повторного випускання рецептів. Невиконання цього контракту буде для вас підставою, щоб відмовитися від подальшого лікування такого пацієнта.

Перш ніж перейти до опіоїдів, переконайтеся, що попереднє лікування, яке було неефективним, справді виконано правильно. Впевніться, чи дози і тривалість лікування були адекватними і чи були вони складовою частиною комплексної програми реабілітації, яка включає фізичну терапію і консультування. Якщо ні, то курс лікування доцільно повторити, перш ніж призначити опіоїди.

**Рекомендації щодо призначення опіоїдів.** Пацієнтам з РА призначають опіоїди тривалої дії, такі як препарати морфіну або оксикодону з контрольованим вивільненням на регулярній основі (не лише при необхідності), навіть якщо біль є епізодичним (табл. 6). Загалом доза менша, ніж та, яку доводиться призначати пацієнтам із болем, зумовленим злякисними пухлинами. Лікування розпочинають з 2—4-тижневого пробного курсу без жодних обіцянок пацієнту його продовжити. Під час лікування пацієнта оглядають не рідше 1 разу на місяць, звертаючи увагу як на клінічний стан, так і на можливі небажані наслідки терапії. Усі результати таких оглядів повинні ретельно документуватися.

Крім опіоїдів з контрольованим вивільненням, які призначають на регулярній основі, важливим є призначення препаратів швидкої дії для лікування раптового загострення болю. Доза препарату швидкої дії визначається так: при потребі кожні 2 години вводять половину дози опіоїду з контрольованим вивільненням, який призначають регулярно кожні 4 год. (або 1/6 дози препарату, який призначають кожні 12 год.). Якщо пацієнт потребує більше 2—3 таких додаткових прийомів для усунення гострого болю упродовж 2—3 днів поспіль, треба вирішити питання про доцільність збільшення дози опіоїду з контрольованим вивільненням.

З часом пацієнт може вимагати більшої дози у зв'язку з прогресуванням захворювання. Крім того, збільшення фізичної активності може призводити до травмування суглобів або посилення суглобового болю, що теж вимагає призначення більших доз опіатів.

Таблиця 6.  
Опіоїди для контролю болю при ревматоїдному артриті

Засіб	Початкова доза
<b>Засоби короткої дії</b>	
Морфіну сульфат	15-30 мг кожні 4 год.
Кодеїн (включаючи комбінації з ацетамінофеном та іншими засобами)	30-60 мг кожні 4-6 год.
Гідрокодон	5-10 мг кожні 3-4 год.
Оксикодон	5-10 мг кожні 3-4 год.
Гідроморфон	1,5 мг кожні 3-4 год.
<b>Засоби тривалої дії</b>	
Препарати морфіну з контрольованим вивільненням	15-30 мг кожні 8-12 год.
Препарати оксикодону з контрольованим вивільненням	10-20 мг кожні 12 год.
Препарати фентанілу для трансдермального застосування	і 25 мкг/год.

**Побічні ефекти і толерантність.** Протягом першого тижня терапії опіоїдами можуть виникнути седація і порушення когнітивних функцій. Рекомендуйте пацієнтам не керувати автомобілями або іншими механізмами протягом тижня після призначення засобу або збільшення його дози. Після того, як доза упродовж тижня не змінювалася, пацієнт не повинен мати суттєвих порушень психомоторних і механічних функцій і може безпечно керувати автомобілем. *Vainio* і співавт. повідомляють, що серед пацієнтів, які отримують тривалу терапію морфіном, частота автоаварій не вища, ніж у загальній популяції.

Закрепи — це той побічний ефект, який постійно супроводжує терапію опіоїдами. Оскільки в товстій кишці є опіоїдні рецептори, пацієнти потребують стимулюючих моторику проносних засобів (а не засобів, які збільшують об'єм калових мас або розм'якшують кал). Рекомендують препарати сени або бісакодил.

Хоча до впливу опіоїдів на дихальну, когнітивну і психомоторну функцію у пацієнтів швидко розвивається толерантність, проте загалом вона не виникає до анальгетичного ефекту. У більшості пацієнтів ті самі дози опіоїдів після досягнення анальгезії забезпечують комфорт упродовж тривалого часу, якщо не відбувається прогресування захворювання або нашарування нового, немає надмірної фізичної активності внаслідок зменшення болю, зміни препарату (виробника або формули), небажаної взаємодії ліків або, зрідка, виникнення наркоманії.

Більшість випадків розвитку залежності не є фармакологічними, недавно їх охарактеризовано як псевдотолерантність. За даними літератури, частота наркоманій серед пацієнтів з болем є низькою. Porter і Jick повідомляють лише про 4 випадки ятрогенної наркоманії на 12 тис. пацієнтів, які отримували опіоїди з приводу болю. За даними Perry і Heidrich, з 10 тис. пацієнтів з опіками, які отримували

- ◆ НСПЗП при ревматоїдному артриті забезпечують симптоматичне полегшення, запобігають німому прогресуванню або сповільнюють його, проте не впливають на природний перебіг захворювання і самих їх недостатньо, щоб запобігти прогресуванню пошкодження суглобів.
- ◆ Введені останнім часом у практику інгібітори циклооксигенази-2 ефективні при лікуванні артритичного болю, їх застосування супроводжується меншим ризиком гастропатії, ніж при традиційних НСПЗП.
- ◆ Нові протиревматичні препарати, які модифікують перебіг захворювання, такі як лефлуномід і етанерцепт, полегшують біль шляхом впливу на перебіг захворювання і рідше призводять до побічних ефектів, ніж традиційні ПРПМЗ (метотрексат, сульфасалазин, гідроксихлорохін чи золото).
- ◆ Пацієнти з РА можуть мати міофасціальний больовий синдром і нейропатичний (деаферентаційний) біль нарівні з суглобовим болем. Тому програма лікування таких пацієнтів повинна включати фізикальну терапію і реабілітаційні заходи поряд з фармакотерапією.
- ◆ Опіоїди можна призначати ретельно дібраним пацієнтам з РА і важким болем, який не піддається лікуванню за допомогою інших засобів. Хоча до впливу опіоїдів на дихальну, когнітивну і психомоторну функції швидко розвивається толерантність, проте, як звичайно, пацієнти не стають толерантними до знеболюючого ефекту.

ли опіоїди впродовж тривалого часу, наркоманія не розвинулася в жодного. Наркоманія розвинулася лише у 13 з кількох тисяч хворих з болем голови (Medina і Diamond).

Вважають, що залежність від опіоїдів після тижня терапії і більше є звичайним явищем, проте вона не становить проблеми. Залежність не є синонімом наркоманії. Її визначають як появу симптомів відміни після раптового припинення прийому препарату або призначення його антагоніста. Пацієнти стають залежними від кортикостероїдів і β-блокаторів так само, як і від опіоїдів, і від кожного з цих перпаратів їх можна успішно "відлучити".

При псевдонаркоманії пацієнт схожий на наркомана роздратованістю, ворожістю і брехливістю внаслідок болю або страху, що біль поновиться. Якщо при збільшенні дози на 50% проблема вирішується, то це псевдонаркоманія і хворий не є справжнім наркоманом.

Контроль болю часто є важкою проблемою, він вимагає терпіння і наполегливості, проте результати часто варті зусиль. Лікування болю є ключовим моментом у підтриманні якості життя пацієнта.

Переклад Ігоря Тумака