

Біль та безсоння: як вийти із замкнутого кола?

Що спільного між «залізною леді» Маргарет Тетчер та плодовою мушкою (*Drosophila melanogaster*)? Для продуктивної діяльності вони потребують значно меншої тривалості сну порівняно із середньостатистичними показниками. Зокрема, встановлено, що геном прем'єр-міністра містив т. зв. ген короткого сну, що допомагало їй відновлюватися за 3-4 год. Генну мутацію ABCC9, асоційовану зі скороченням тривалості сну, німецькі вчені з Університету Людвіга-Максиміліана (м. Мюнхен) під керівництвом K.V. Allebrandt (2011) виявили і в дрозофіл. З огляду на те, що в похилому віці Маргарет Тетчер страждала на хворобу Альцгеймера, науковці не виключають можливого взаємозв'язку когнітивних порушень з дефіцитом сну та наголошують, що практика відмови від сну заради справ чи розваг є вкрай небезпечною.



О.С. Чабан

Цікавість викликає й величезна кількість тематичних заходів і публікацій, що висвітлюють питання впливу тривалості та якості сну на керування болем, його інтенсивність. «Хоча майже третину життя людина проводить уві сні, детально описати й дослідити його механізми вченим досі не вдалося. Парадоксально, що організм людини, налаштований на протидію загрозам, щоночі впадає у стан, під час якого залишається безпорадним і не відповідає на зовнішні подразники, а після різкого пробудження демонструє загальмованість реакції. Припускають, що біологічна цінність сну полягає не тільки і не стільки у фізичному відновленні організму, як у психологічному «стиранні» пережитих протягом дня негативних емоцій та стресових ситуацій. Сон ліквідує емоційний компонент подій, залишаючи лише когнітивний, тому вранці наступного дня людина вже не сприймає ситуацію в темних фарбах, її дії набувають цілеспрямованості. Недаремно кажуть, що потрібно «переспати» з проблемою чи важливою думкою», – зазначив **завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан**, розпочинаючи виступ у рамках онлайн-конференції «Мистецтво управляти болем» (12-13 квітня), організованої Школою інноваційної медицини.

Циркадний годинник визначає денні ритми багатьох фізіологічних процесів. Циркадні ритми, притаманні людям, які прокидаються рано, обідають опівдні та сплять усю ніч, представлені на рисунку.

Хоча циркадні ритми демонструють тенденцію до синхронізації з циклами «світло/темрява», їх суттєво коригують такі фактори, як знижена температура, години прийому їжі, стрес і фізичні навантаження. Встановлено, що інфаркти міокарда частіше розвиваються одразу після пробудження (період, коли різко підвищується артеріальний тиск і виділяється кортизол); о 07:00 реєструється найвища температура тіла, о 10:00 – стан максимальної уваги, о 21:00 – розпочинається секреція мелатоніну.

У 2017 році лауреатами Нобелівської премії стали M.W. Young, J.C. Hall та M.M. Rosbash, які вивчали механізм, що регулює циркадні ритми організму (т. зв. клітинний годинник). У результаті науковцям вдалося відкрити гени, які контролюють нормальний біологічний ритм живих істот шляхом синтезу деяких білків: протягом ночі білки накопичуються в клітині, а вдень – розщеплюються. Механізм працює як своєрідний хронометр.

Суттєво впливають на функціонування організму людини й нейромодулятори: мелатонін – на сон; аденозин спричиняє відчуття приємної втоми; ендорфіни – природні «анестетики»; серотонін – «спонсор» хорошого настрою; дофамін визначає бажання й захоплення; анандамід зумовлює безтурботне відчуття щастя, фенілетиленамін – закоханість, норадреналін – бадьорість, гнів і активність, адреналін – страх; ацетилхолін відповідає за концентрацію уваги; в регулюванні циклу «сон/бадьорість»

задіяні ГАМК, ацетилхолін, норадреналін, серотонін, гістамін.

Рекомендована тривалість сну – 8 год. Скорочення цього проміжку асоціюється з ризиками та загрозами. Наразі проблеми зі сном наявні у 30% населення розвинених країн (Hillman D. et al., 2018). З кожним століттям середня тривалість сну зменшується на 2 год. За даними професора Matt Walker, у 1940-х рр. цей показник становив дещо >8 год, а зараз він складає 6,7-6,8 год. «За якихось 70 років люди втратили 20% сну – і таке скорочення приголомшує», – констатував науковець.

Археологічні розкопки свідчать, що кроманьйонці боролися з голодом і холодом за допомогою тривалих сплячок. На жаль, у сучасних людей ця навичка втрапилася.

Негативні наслідки зазначеного явища з'являються не одразу, а у віддаленій перспективі. Зокрема, дефіцит сну пов'язаний з порушенням когнітивних функцій і погіршенням емоційного стану, є фактором ризику серцево-судинних захворювань, деменції, ожиріння, цукрового діабету, депресії, що в результаті спричиняє підвищення рівня загальної смертності (Dinges D.F. et al., 1997; Yin J. et al., 2017; Arruicio F.R. et al., 2008). «Безсонні ночі скорочують дні», – стверджував Френсіс Бекон. Якщо ж позбавити це твердження лірики, висновок сумний: хто мало спить, той швидше помре.

Сон настільки важливий, що деякі провідні страхові компанії США погодилися оплачувати лікування безсоння, яке здійснюватиметься за допомогою спеціальних мобільних додатків (Sleepio).

Одна з основних причин масового збою циркадних ритмів у живих організмів (від одноклітинних до людини) – світлове забруднення довкілля, тобто надмірна кількість штучного освітлення (Kuba C.C.M. et al., 2020).

Також у переліку провокувальних факторів такі:

► споживання надмірної кількості кофеїну (кави, чаю);

► вплив блакитного світла екранів;

► штучно підвищена температура приміщень (десинхронізація з пониженням температури в природі після заходу сонця);

► соціальний пресинг (ранкові пробудження на роботу, до якої все довше й складніше діставатися).

Вчені з Університету Тель-Авіва стверджують, що найнебезпечнішим варіантом порушення сну є часті пробудження (4-6 разів за ніч) з неможливістю заснути протягом >15 хв.

Перевірити якість сну дозволяє полісомнографія; доступною альтернативою є використання спеціальних мобільних застосунків.

Сон ↔ біль: як пов'язані ці механізми?

За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain), біль являє собою «неприємне відчуття й емоційне переживання, пов'язане з дійсним/можливим ушкодженням тканин або описується в термінах такого ушкодження». У сучасній інтерпретації визначення болю сформульоване так: «негативний досвід, асоційований з актуальним/потенційним ушкодженням тканини, що супроводжується сенсорними, емоційними, когнітивними та соціальними компонентами».

Соматосенсорна кора великих півкуль визначає локалізацію, інтенсивність і характер болю. Асоціативні ділянки кори великих півкуль (кора острівця, передня частина поясної звивини, префронтальна кора та задня частина тім'яної кори) забезпечують виникнення психічних компонентів болю та пов'язаної з ним поведінки. Крім того, залучені зони кори мають двобічний зв'язки з таламічними ядрами, структурами лімбічної системи (мигдалеподібне тіло, гіпокамп, перегородка, енторіальна кора), ретикулярною формою стовбура мозку, гіпоталамусом (Кукушкін М.Л. і співавт., 2017).

Щоб краще зрозуміти механізми болю, слід вивчити такі явища:

► пам'ять болю в минулому (людина проєктує на нинішні больові відчуття спогади пікового болю);

► пам'ять безпорадності болю;

► емоції болю;

► біль у соромі та відчутті провини;

► рентність болю;

► гендерність болю;

► біль як емпатія;

► пам'ять керування болем;

► пам'ять подолання болю;

► когніція болю;

► виховання та переносимість болю;

► біль у тривозі;

► конверсійність болю;

► біль у соціумі (колективний біль).

До предикторів хронічного болю належать похилий вік, жіноча стать, обтяжений сімейний статус (самотні/розлучені/овдовілі люди), інтенсивність болю та попередній больовий досвід, афективні стани при виникненні гострого болю (тривога, депресія), порушення сну в усіх його варіантах, зловживання алкоголем і лікарськими засобами, рентні установки (компенсаційні виплати – оплата листка непрацездатності, соціальна допомога). Особливу роль при хронічному болю відіграють попередній больовий досвід, особливості особистості, психопатологічні синдроми, рентні установки. Стрес, тривога, депресія, пасивні стратегії подолання болю, катастрофізація, якість сну істотно впливають на вираженість болю.

В результаті 11-річного спостереження (n=15060) S. Odegard і співавт. (2011) встановили, що порушення сну підвищують ймовірність головного болю в 1,4 разу. Така ж тенденція зафіксована й щодо болю в спині (Agmon M. et al., 2014).

Перехід зі стану неспання в стан сну супроводжується деаферентацією з підвищенням порогу реагування на звукові, тактильні, пропріоцептивні стимули. Таламокортикальні нейрони, що передають сенсорну інформацію до відповідних соматотопічних зон, демонструють зменшення частоти імпульсації з переходом у пачковий режим і формуванням характерних пакетів імпульсів із частотою 7-14 Гц, що обмежує обсяг інформації, яка пропускається (Кукушкін М.Л. і співавт., 2017). Крім нейронального механізму, в зміні відчуття болю, пов'язаного зі сном, відіграють роль деякі медіатори та гормони. Медіатор орексину – нейропептид, що бере участь у регуляції збудження, циклу «сон/неспання», апетиту, діяльності серцево-судинної системи, формуванні тривожності й модуляції болю (Razavi B.M. et al., 2017). Виокремлюють 2 типи орексину – А і В, а також 2 типи рецепторів до нього – OX1R та OX2R. Припускають, що вплив орексину А на біль є суттєвішим порівняно з таким орексину В, а також те, що нейромедіатори здатні регулювати термічні, механічні, хімічні антиноцицептивні ефекти на спинальному й супраспинальному рівні. Агоністи рецепторів орексину сприяють пробудження й неспання, антагоністи – сон (Razavi B.M. et al., 2017).

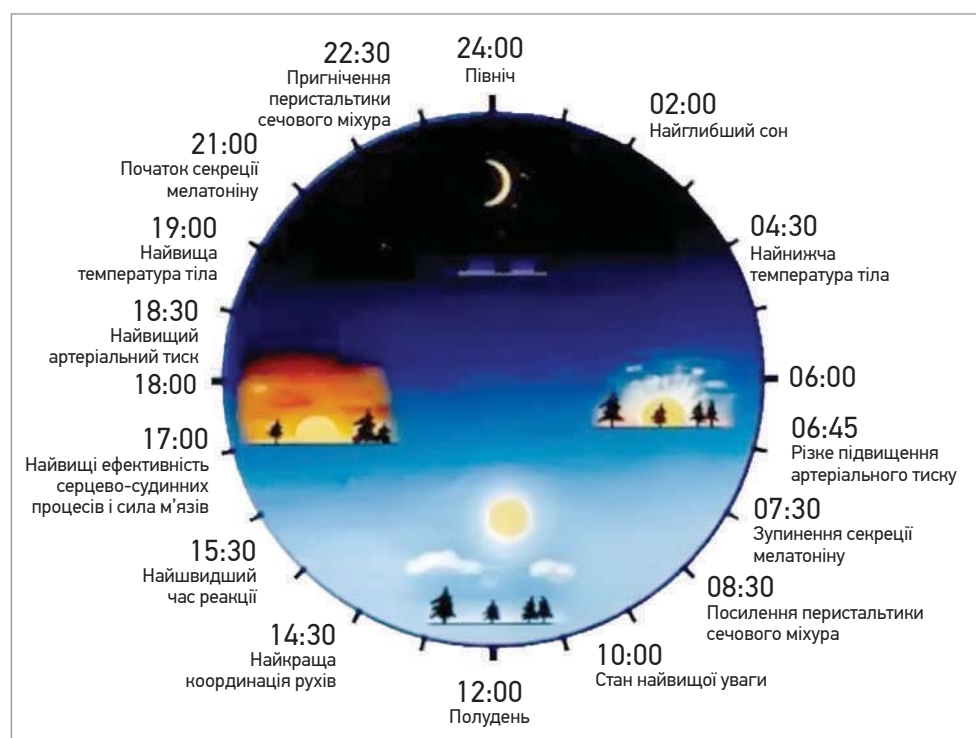


Рис. Циркадні ритми

Чи важливе відновлення сну? Беззаперечно. Цього вдається досягти в тому числі за допомогою гормона шишкоподібної залози – мелатоніну. Крім регуляції циркадних ритмів, мелатонін здатний впливати на біль. Антиноцицептивна дія гормона реалізується на рівні дорсальних рогів спинного мозку, а також за допомогою активації мелатонінових рецепторів (MT1-і MT2-рецепторів). Мелатонін пригнічує активність вільних радикалів і взаємодіє з різними шляхами болю (включно із глутаматергічною, ГАМКергічною та опіоїдною системами), впливає на синтез азоту. Ефективність мелатоніну в корекції болю підтверджена в клінічних дослідженнях. Зокрема, доведено, що в пацієнтів із фіброміалгією прийом мелатоніну сприяв зменшенню вираженості болю, денної втоми, покращенню сну й якості життя (Hussain S.A. et al., 2011). Оптимально нормалізувати сон у пацієнтів, що страждають від гострого чи хронічного болю, саме через мелатонінові механізми.

Показовою в контексті зв'язку між порушенням сну та болем є робота N. Simpson і співавт. (2007), що продемонструвала вплив цитокінів на депривацію сну. Було встановлено, що підвищення секреції цитокінів спостерігається на тлі депривації сну (збільшується продукція інтерлейкіну-6 та $\text{IL-1}\beta$, що посилює запалення та біль), а ранкова концентрація інтерлейкіну-6 збільшувалася при погіршенні якості сну в здорових дорослих людей. Зіставні дані отримали в метааналізі M. Irwin і співавт. (2016): вони зафіксували збільшення концентрації медіаторів запалення (C-реактивного білка, інтерлейкіну-6) на тлі обмеження часу сну.

В численних спостереженнях підтверджено, що підвищення рівнів орексину А та кортизолу в крові, зниження концентрації мелатоніну й дофаміну в центральній нервовій системі зумовлюють посилення болю; отже, зменшується тривалість і погіршується якість сну.

Експериментальні дослідження з депривацією сну (Moldofsky H. et al., 1976; Simpson N.S. et al., 2018) показали, що порушення хронобіології сну різко зменшувало поріг чутливості до спонтанного болю, збільшувало ризик хронізації болю та сенсibilізації. R. Edwards і співавт. (2008) встановили, що залежність інтенсивності больового синдрому від тривалості сну описується U-подібною кривою, де високий показник болю протягом дня пов'язаний з меншою тривалістю сну напередодні ночі, тобто в людини, котра погано спала, больовий синдром буде вираженішим і не залежатиме від прийому анальгетиків.

Депривація сну в здорових жінок, яку викликали примусовим пробудженням, супроводжувалася значним зниженням больового гальмування та посиленням спонтанного болю. Автори роботи M. T. Smith та співавт. (2007) зробили висновок, що не лише зменшення загального часу сну, а й порушення його безперервності порушує інгібitorну функцію ендogenous системи модуляції болю.

Як компенсувати такий розлад? Робота S. Schuh-Hofer і співавт. (2013) продемонструвала, що ефект посилення болю на тлі депривації сну зменшує короткий денний сон. Штучне подовження часу сну в людей на 2 год протягом 4 днів супроводжувалося зниженням чутливості до болю на тлі зменшення рівня денної сонливості (Roehrs T.A. et al., 2012).

Інсомнія (безсонням) вважають розлад, який проявляється труднощами ініціації, підтримки сну чи надмірно раннім пробудженням та пов'язаними з цим порушеннями денної діяльності, незважаючи на наявність достатнього часу й умов для сну. Для встановлення діагнозу безсоння частота порушень сну має становити не менше 3 за тиждень, а наявні проблеми зі сном – не бути зумовленими іншими причинами (синдромом неспокійних ніг, синдромом обструктивного апное сну тощо).

Інсомнія й біль часто поєднуються, негативно впливаючи на самопочуття й якість життя пацієнтів. Розлади сну виявляють у 67-88% хворих із хронічними больовими синдромами. Не менше половини пацієнтів з інсомнією страждають на хронічний біль. У дослідженні P. Mork і співавт. (2012), що тривало 11 років і включало 12 350 жінок, установили, що наявність порушень сну супроводжувалася збільшенням у 3,4 разу ймовірності появи фіброміалгії (особливо в осіб віком >45 років).

Фактом є те, що інсомнія має «жіноче обличчя». В жінок з інсомнією ймовірність больових синдромів є у 1,49 разу вищою порівняно з такою в контрольній групі (Jansson-Frojmark M. et al., 2012).

Відповідно до біопсихосоціокультурної моделі болю (Turk D.C., 2001), біль є не просто результатом ушкодження, а відображає безперервну двобічну взаємодію біомедичних (локалізація, інтенсивність, тривалість болю), психологічних (тривога, депресія, установки, копінг-стратегії), соціокультурних (стать, вік, сімейний стан, соціальне, фінансове становище, особливості виховання, етнічна приналежність тощо) факторів. Лікування слід спрямовувати не лише на фізичні фактори, а й на когнітивні, емоційні та поведінкові чинники, що провокують хронічний біль і безсоння.

Розглянемо стратегії, що довели результативність у лікуванні порушень сну.

Когнітивна поведінкова терапія інсомнії (КПТ-І)

На сьогодні метод є одним з найефективніших варіантів психотерапії. Когнітивна терапія заснована на припущенні, що проблеми в людини випливають зі спотворення реальності, заснованого на неправильних уявленнях. Терапія в цьому випадку полягає у пошуку спотворень у мисленні та навчанні альтернативному, більш реалістичному сприйнятті свого досвіду. Вона спрямована на руйнування патологічних умовно-рефлекторних зв'язків і вироблення бажаних форм поведінки.

Основною ідеєю застосування психологічних методик є усунення факторів, що підтримують інсомнію: неадаптивної поведінки й думок, уявлення про неможливість нормального сну, надмірної уваги до факту порушення сну, звичка «змушувати себе спати», відсутності асоціації між ліжком/сном і регулярного розпорядку дня. Спочатку пацієнтові надаються рекомендації з гігієни сну, потім з ним обговорюється біологічна роль сну, наслідки його відсутності. Метод є достатньо складним і потребує тривалої роботи, залучення психологів/психотерапевтів.

КПТ-І і КПТ болю забезпечують синергічний ефект (1+1=3). У пацієнтів з інсомнією, асоційованою з неонкологічним болем, зазначена стратегія дозволила як оптимізувати показники сну (зменшення часу засинання, ефективність сну), так і коригувати супутні тривожність, депресію та біль. Покращення зберігалося протягом 6 міс. Клінічний ефект оцінили як значно виражений – для сну, як помірний – щодо болю. Комбінована терапія демонструє перевагу перед КПТ болю або КПТ-І у форматі монотерапії (Tang N.K. et al., 2012).

Психотерапія + психофармакотерапія

В дослідженні H. McClusky та співавт. (1991) висловлено припущення, що спільне застосування КПТ-І та фармакотерапії дозволяє досягти кращого ефекту за рахунок негайної дії снодійних засобів і відтермінованої – КПТ-І. Це допомагає збільшити прихильність пацієнтів до лікування, посилює віру в результат, дає змогу одночасно працювати психотерапевту й профільному спеціалісту.

Психофармакотерапія

Спектр лікарських засобів, що використовуються для корекції порушень сну, є досить широким: снодійні препарати, які впливають на ГАМК; блокатори

гістамінових рецепторів (приклад класичного варіанту використання побічних ефектів групи); препарати мелатоніну; антидепресанти із седативною дією; нейролептики, протиепілептичні засоби тощо. Однак не всі вони безпечні для здоров'я.

Зокрема, до потенційних явищ, характерних для прийому транквілізаторів, належать лікарські взаємодії:

- транквілізатори (...зепам) + інгібітори АПФ = гіпотензія, ортостатичний колапс;
- транквілізатори + непрямі антикоагулянти = зниження активності антикоагулянтів.

Окрім того, транквілізаторам властиві депресогенна дія та високий ризик появи залежності. Засоби цієї групи протипоказані вагітним. Загалом можна констатувати, що вони не лікують, а рятують та є свого роду терапією спасіння, «швидкою допомогою».

Сприятливим профілем ефективності/безпеки характеризується тразодон (Триттіко) – інгібітор зворотного захоплення серотоніну й антагоніст 5-HT2-рецепторів; він впливає одразу на 3 мішені – депресію, тривогу й інсомнію. З успіхом застосовується при депресивних і тривожних розладах, поєднанні депресії та тривоги, інсомнії.

Варто зауважити, що не тільки лікарські засоби та психотерапія здатні покращити сон пацієнтів і позбавити їх болю. Зокрема, особи з високим рівнем прибутків швидше засинають і мають кращу якість сну порівняно з безробітними й людьми з низькими доходами. Є й дуже приємні безкоштовні опції, наприклад сміх (точніше, нестримний регіт). У людей, яким притаманні хороший настрій, оптимізм, засинання та інші показники сну (тривалість, пробудження, ранні підйоми, задоволення від сну) є на 74% кращими. Посміхайтесь частіше й не стримуйте себе в позитивних емоціях!

Підготувала **Олександра Марченко**



ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРОФЕСІЙНОГО ТА ОСОБИСТОГО ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕПРЕСІЄЮ, ТРИВОГОЮ ТА БЕЗСОННЯМ²

- Швидке усунення ключових симптомів депресії^{3,4,9}
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію²
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті^{2,8}
- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й агітацію^{5,6}
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок^{2,7}

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним тразодонідину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресії, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відразняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголу. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Інші можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. **Виробник лікарського засобу:** Азіенде Кіміко Річчетте Ангеліні Франческо – A.K.P.A.F. – S.p.A., Via Veneto Dell'Industria, 22 – 60100 Анкона (AN), Італія. Р/п МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194.

Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

1. S. Stahl, University of California, San Diego, Doherty Ann Montessori Neuroscience Education Institute. «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-EB007016», Article in CNS spectrum - December 2014.

2. A. Papadimitrakaki et al. Clinical practice for the use of trazodone in major depressive disorder and comorbid conditions: pharmacology and clinical practice. The Psychiatrist 2019; 24(6): 137-149.

3. Olfendick TH, Cuthbert A, Gosses E, et al. Extended-release trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // Psychiatry (Edgmont). — 2003. — 6. — 26-33.

4. Depression Management Guidelines. NHS. Version 6. August 2017.

5. S. Stahl, K. Downing, J. Schmitt, E. Nassar. A. Antidepressant for the treatment of generalized anxiety disorder: A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895.

6. Salazar-Villalaz G.M., Abu-Baker M.A., Anderson P. et al. Neuropharmacology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149.

7. Galecki P., Polakowski A. Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions // Pol. Merk. Lekarski. 2010; 29(109): 66-9.

8. S. Stahl. Trazodone – its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropharmacological Monit. 2010; 9(3): 104-107-102.

9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко.

04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс (044) 538-01-27

dileo-farma.com.ua