

Лечение хронической боли и нарушения сна

Реферативный перевод

Источник: Cell Reports Medicine 5, 101761, October 15, 2024; <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101761>

Anja N. Seiger¹, Thomas Penzel¹, Ingo Fietze¹

¹ Междисциплинарный центр медицины сна, Шарите — университетский медицинский центр, Берлин, 10117, Германия

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая боль (ХБ) — сложное состояние, от которого страдают миллионы людей во всем мире, — серьезно сказывается на повседневном функционировании и снижает общее благополучие [1]. Состояние характеризуется устойчивой болью, которая сохраняется на протяжении 3–6 месяцев после типичного заживления тканей. По оценкам, 13–25 % взрослых страдает от ХБ [1]. Лечение ХБ требует ряда физических, психологических и социальных факторов [1]. Хотя исследования подчеркивают хорошо известную связь между ХБ и нарушениями сна, качеству сна часто не уделяют достаточного внимания в клинической практике [2].

Сон необходим для поддержания гомеостаза, физического функционирования и ментального здоровья [2]. ХБ и нарушения сна имеют сложную взаимосвязь, влияя друг на друга в обоих направлениях, таким образом значительно сказываясь на качестве жизни [2]. Нарушения сна (такие как бессонница, плохое качество сна и недостаток сна) связаны со снижением физического и ментального благополучия [2]. Примерно 50–88 % людей с ХБ жалуются на затруднения со сном, таким образом, это основная жалоба [3]. Такая высокая распространенность подчеркивает важность одновременного решения проблем боли и сна в стратегиях лечения, что требует мультидисциплинарного подхода для эффективного лечения [2, 3].

Двунаправленная связь между сном и болью имеет важное клиническое значение для лечения нарушений сна и предотвращения ХБ. В этом обзоре кратко подытожена зависимость между ХБ и сном, представлен обзор оценок нарушений сна, а основное внимание уделено современным рекомендациям по лечению ХБ.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ХБ И СНА

В отличие от острой боли, которая представляет собой защитную реакцию на повреждение, ХБ часто не имеет физической причины [1]. Она сохраняется даже после заживления исходной травмы или исчезновения состояния, и склонна к устойчивости к традиционным способам лечения [1]. Проявления ХБ включают невропатическую боль, ноцицептивную боль и смешанные синдромы, часто связанные с такими состояниями, как фибромиалгия, артрит и хроническая боль в спине [1, 2]. Сложные взаимодействия физических и психологических факторов могут повысить интенсивность ХБ и способствовать ее сохранению [1]. Часто встречаются сопутствующие нарушения, такие как нарушения сна, тревожность, депрессия и нарушение физического функционирования [1, 2, 4].

ПОРОЧНЫЙ КРУГ БОЛИ И НАРУШЕНИЙ СНА

Сон имеет решающее значение для физического восстановления, эмоционального благополучия и когнитивной функции, при этом людям с ХБ часто очень сложно добиться восстанавливающего сна [2, 5]. Как и ХБ, нарушения сна являются значительной проблемой общественного здравоохранения, влияющей на общее состояние здоровья [5]. Более четверти мирового населения страдает от нарушений сна, самым распространенным из которых является бессонница [5]. Недавний метаанализ показал высокую распространенность нарушений сна у людей с ХБ, включая бессонницу (72 %), обструктивное апноэ во сне (32 %) и синдром беспокойных ног (32 %) [6].

ХБ сильно способствует снижению качества сна, приводя к пробуждениям и, следовательно, фрагментированному сну, не способствующему восста-

новлению [6]. И наоборот, не менее 40 % страдающих от бессонницы, также страдают от ХБ. Такие двуправленные взаимоотношения создают порочный круг: ХБ ухудшает качество сна, что, в свою очередь, повышает чувствительность к боли, усиливает ее восприятие и снижает способность организма справляться с болью, в конечном итоге влияя на общее состояние здоровья [5–7].

Роль эмоционального и когнитивного функционирования

Плохое качество сна может привести к когнитивным нарушениям, таким как снижение концентрации и ухудшение памяти, а также симптомам депрессии, тревожности и расстройствам настроения — все из которых отрицательно сказывается на лечении боли [4]. Недавний систематический обзор определил несколько посредников во взаимоотношениях между сном и болью, включая настроение, депрессию, тревожность, стресс, усталость и физическую активность [4]. Кроме того, исследования показали, что нарушения сна могут опосредовать взаимоотношения между депрессией и ХБ [8]. Эти когнитивные и эмоциональные проблемы могут дополнительно усугублять восприятие боли, создавая дополнительные барьеры для ее эффективного облегчения [4, 8].

Влияние нарушений сна на восприятие боли

Нарушения сна уменьшают болевой порог, повышая чувствительность к болевым раздражителям и сильно влияя на восприятие боли [5, 7]. Повышенная чувствительность частично является результатом нарушения естественных систем модуляции боли в организме [7]. Во время сна организм образует эндорфины и другие нейрохимические вещества, способствующие облегчению боли [7]. Недостаточный или нарушенный сон влияет на эти процессы, приводя к повышенной болевой чувствительности [5, 7].

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ БОЛИ И СНА

Различные нейробиологические и физиологические механизмы, включая нарушение регуляции нейромедиаторов, оси гипоталамуса-гипофиза-надпочечников (ГГН) и воспалительных путей, опосредуют зависимость между сном и болью [5].

Нейромедиаторы, такие как дофамин, серотонин и норадреналин, необходимы для регуляции боли и сна [5, 7]. Нарушение регуляции этих нейромедиаторов может способствовать сохранению обоих состояний [5, 7]. Например, серотонин регулирует настроение и восприятие боли, и его регуляция часто нарушена у людей с ХБ и нарушениями сна [5, 7, 8].

Ось ГГН, центральный компонент системы реакции на стресс, также играет решающую роль в регуляции боли и сна [7]. Дисфункция оси ГГН может повысить уровни кортизола, способствуя ХБ и нарушениям сна. Исследования дают основания полагать, что ХБ активирует ось ГГН, повышает стресс и усугубляет нарушения сна. Это создает петлю обратной связи, когда вызванные стрессом нарушения сна усугубляют ХБ, а ХБ, в свою очередь, ведет к повышению стресса [7].

Нарушения сна также влияют на воспалительные процессы в организме [7]. Состояния, связанные с ХБ, такие как артрит и фибромиалгия, часто усиливают воспаление, а плохое качество сна может усугубить их. Таким образом, воспаление является критическим медиатором в развитии и сохранении ХБ [7]. Нарушения сна могут повысить концентрации про-воспалительных цитокинов, далее усугубляя боль и поддерживая цикл воспаление-нарушение сна [7]. Недавние исследования показывают, что про-воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α) и интерлейкин (ИЛ) — 6, играют решающие роли в путях, влияющих на архитектуру сна, и приводят к нарушениям сна, таким как бессонница [5].

ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ СНА

Объективные методы

Объективные методы, такие как полисомнография (ПСГ) и актиграфия, часто применяются в медицине сна для оценки качества сна [9]. Индикаторы сна для пациентов с ХБ включают латентность сна (ЛС), бодрствование после засыпания (WASO), эффективность сна (ЭС) и общее время сна (ОВС). ПСГ и актиграфия являются высоконадежными методами объективного мониторинга [9]. Для ПСГ, «золотого стандарта», используются многочисленные датчики, и это исследование должно проводиться в лаборатории обученными лаборантами. К недостаткам относятся возможные нарушения естественного сна, высокая стоимость и длительное время. Исследователи широко применяют актиграфию в качестве альтернативного метода оценки сна дома. Это неинвазивный, относительно недорогой способ, позволяющий отслеживать характер сна и бодрствования на протяжении дней или месяцев. Актиграфия — ценный инструмент для оценки нарушений ритма сна, эмоциональных нарушений и аномальных движений тела [9]. Он менее точен, чем ПСГ, для обнаружения пробуждений во время сна и не дает подробной информации об архитектуре сна [9]. Следовательно, использование как минимум одного канала электроэнцефалографии (ЭЭГ) для измерения сна остается предпочтительным методом оценки его качества.

Субъективные методы

Субъективные методы, такие как анкеты для самооценки, включая индекс тяжести бессонницы (ISI), мини-анкету для оценки сна (MSQ), шкалу сна Эпворта (ESS), Питтсбургский индекс качества сна (PSQI) и дневники сна, широко распространены, так как не требуют много времени и расходов [3, 9]. Эти инструменты оценивают различные аспекты сна, такие как субъективное качество сна, латентность, длительность, эффективность, нарушения, использование снотворных средств и дисфункция в дневное время [9]. PSQI и дневник сна — наиболее распространенные способы, которые считаются золотым стандартом оценки субъективного качества сна [3, 9].

Практическая применимость каждой меры зависит от природы и тяжести расстройства сна и конкретных оцениваемых характеристик сна [9]. При выборе подходящей оценки сна необходимо учитывать динамику практических условий, таких как ограниченное время, влияние на пациентов и доступные персоналу ресурсы [3, 9].

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Сложные взаимодействия между ХБ и расстройствами сна требуют мультидисциплинарного подхода к лечению [2, 3]. Объединение мер, направленных на улучшение сна и на лечение ХБ, позволяет облегчить боль, улучшить качество сна и повысить общее благополучие [2–4, 8]. Меры, направленные на такие ухудшающие сон факторы, как тревожность и депрессия, также имеют решающее значение для разрыва порочного круга нарушений сна — боли [7]. Современные способы лечения нарушений сна у пациентов с ХБ включают нефармакологические и фармакологические средства [7, 9].

Нефармакологические способы

Когнитивно-поведенческая терапия. Нефармакологические способы, такие как когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) при боли и бессоннице — эффективный метод, улучшающий клинический результат [7, 9]. КПТ является основным психологическим способом лечения ХБ и также рекомендуется при нарушениях сна. Кроме того, современные руководства считают КПТ лечением первой линии при бессоннице [10]. Несмотря на их пользу, практикующие врачи недостаточно используют эти психологические стратегии из-за недостаточного образования или ограниченного доступа [11]. Недавний систематический обзор и метаанализ показал, что КПТ бессонницы является наиболее эффективным способом лечения бессонницы и сопутствующей

щей ХБ [12]. Она включает психологическое образование, контроль стимулов, ограничение сна, гигиену сна, тренировку расслабления и когнитивную терапию, направленную на негативные мысли и типы поведения, чтобы улучшить качество сна и облегчить боль [11, 12].

КПТ боли — высокоэффективный способ уменьшения стресса при разных типах ХБ [7, 12]. Однако несмотря на ожидание, что более эффективное облегчение боли должно улучшить сон, исследования показали различные результаты [12]. В небольшом числе исследований по оценке КПТ боли при ХБ уделялось внимание сну, и они обнаружили лишь минимальное улучшение качества сна [12].

Недавнее рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) дает основания полагать, что КПТ бессонницы эффективнее КПТ боли для улучшения показателей сна у пациентов с хронической бессонницей и фибромиалгией (табл. 1; <https://clinicaltrials.gov>, идентификатор: NCT02001077). Учитывая эти данные, для пациентов с ХБ и бессонницей могут быть полезнее способы, направленные конкретно на нарушения сна, в отличие от исключительно КПТ боли. Таким образом, хотя КПТ боли является полезным способом облегчения боли, для комплексного лечения могут потребоваться меры, направленные непосредственно на сон [11].

Физиотерапия, физические упражнения и дополнительные способы лечения. Такие техники, как медитация осознанности [13], физическая активность (идентификатор: NCT013 43927) и биологическая обратная связь (JIRB N20160 4055) показали многообещающие результаты в качестве способов улучшения качества сна и снижения боли у пациентов с ХБ и нарушениями сна. Эти способы лечения можно использовать дополнительно к традиционным, чтобы обеспечить целостный подход к лечению. Исследования показали, что физические упражнения и физиотерапия облегчают боль и улучшают качество сна, а регулярная физическая активность способствует расслаблению и снижает тяжесть боли [9, 13].

Фармакологические способы

Для лечения ХБ или нарушений сна часто применяются лекарственные препараты, часто в качестве подхода первой линии [11]. Обычно врачи считают приоритетным облегчение боли, однако сопутствующее лечение нарушений сна имеет решающее значение из-за двухсторонней зависимости [11]. На данный момент исследования фармакологической терапии для улучшения сна не показали последовательного уменьшения сопутствующей ХБ, что говорит о потенциально сложных и двухсторонних

Таблица 1. Избранные рандомизированные клинические исследования по оценке нефармакологических способов при хронической боли и нарушениях сна

Номер исследования	Патология	Способ лечения	Подробности	Комментарии
РАСТР201807573146508	Хроническая боль в спине	Пилатес и упражнения для шеи	Одностороннее слепое, 45 пациентов, 8 недель	Улучшение сна; уменьшение нарушений и хронической мышечно-костной боли в шее
NCT02001077	Хроническая бессонница; фибромиалгия	Когнитивно-поведенческая терапия	78 участников (39 контрольных), 8 сеансов по 50 минут	Улучшение качества сна после засыпания и эффективности сна в течение 6 месяцев; КПТ бессонницы была эффективнее КПТ боли
JIRB N201604055	Фибромиалгия	Тренировка нейронной обратной связи	80 участников (20 контрольных), 8 недель по 30 минут каждая	Уменьшение тяжести боли, препятствий, создаваемых болью, тяжести симптомов фибромиалгии, латентности сна
NCT01343927	Неспецифическая боль в поясничной области	Классы йоги и аэробных упражнений	320 участников (64 контрольных), 12 недель / 40 недель поддержание	Улучшение качества сна
NCT03441997	Фибромиалгия	Упражнения цигун, дыхание и медитация	Двойное слепое, 20 пациентов (10 контрольных), 10 недель	Уменьшение генерализованной боли, хронической усталости, нарушений сна и тревожности

КПТ — когнитивно-поведенческая терапия

взаимоотношениях между нарушениями сна и ХБ [7]. Многие лекарства могут облегчать боль, не улучшая сон, или улучшать сон, не влияя на боль [7].

Кроме того, использование нескольких препаратов одновременно для лечения ХБ и нарушений сна требует внимательности в связи с возможными взаимодействиями, риском зависимости и снижением эффективности [9, 11]. Клиницистам следует применять препараты для лечения ХБ с осторожностью, чтобы не усугубить нарушения сна. Например, опиоиды, часто применяющиеся при ХБ, могут отрицательно сказаться на качестве и длительности сна, повысив риск апноэ и нарушений дыхания во сне [14]. Специалисты рекомендуют использовать неопиоидные средства для облегчения боли и подбирать препараты индивидуально (например, определенные антидепрессанты, мышечные релаксанты и мелатонин) [9, 11]. Для лечения тяжелой хронической бессонницы рекомендуются мелатонин, психотропные препараты, антагонисты орексина и бензодиазепа [9, 1, 15]. Исследования показали, что эти способы лечения также облегчают симптомы ХБ [9]. При назначении опиоидов врачам следует тщательно наблюдать за сном и рассматривать альтернативные стратегии облегчения боли, не ухудшающие сон [6].

ВЫВОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ХБ серьезно снижает качество жизни миллионов людей, создавая порочный круг, когда нарушенный сон усугубляет боль, и наоборот. Такое клиниче-

ское взаимодействие подчеркивает необходимость во всеобъемлющих стратегиях лечения, направленных на боль и проблемы сна, чтобы улучшить результаты для пациентов.

Имеющиеся данные подчеркивают ограничения фармакологических способов лечения, когда необходимо воздействовать как на ХБ, так и на нарушения сна. Хотя препараты могут облегчить боль или нарушения сна, часто они недостаточно эффективны для воздействия на оба нарушения. Однако получены многообещающие доказательства в пользу нефармакологических способов лечения, в частности, КПТ и физиотерапии, как эффективных для улучшения качества сна и облегчения боли. В частности, КПТ бессонницы показала большую эффективность для лечения бессонницы, связанной с ХБ, по сравнению с другими способами. Физиотерапия и физические упражнения значительно повышали качество сна и снижали тяжесть боли.

В будущих исследованиях необходимо дополнительно изучить сложные механизмы взаимодействия между сном и болью. Есть острая необходимость в развитии единых подходов к лечению, сочетающих в себе поведенческую и физиотерапию с целенаправленными фармакологическими методами. Долговременные исследования и клинические испытания этих мультидисциплинарных стратегий имеют решающее значение для совершенствования возможностей лечения и улучшения исходов для пациентов, страдающих от ХБ.

Комментарий главного редактора

Российским врачам и пациентам давно и хорошо известен препарат с торговым названием Валокордин®. Это капли для приема внутрь, содержащие фенобарбитал и этилбромизовалерианат в равных дозах — 18,4 мг/мл. Прием Валокордина в дозе 15–20 капель 3 раза в сутки рекомендован для купирования стресса, так как входящие в его состав действующие вещества способствуют снятию чрезмерного нервного напряжения и уменьшают выраженность вегетативной дисфункции, помогая преодолеть приступы паники, тревоги и страха.

На фоне стресса часто развивается острая адаптационная первичная инсомния. Распространенность транзиторной краткосрочной бессонницы в популяции составляет 30–50 %. Нарушения сна снижают качество жизни и достоверно сокращают ее продолжительность. Клинический алгоритм лечения инсомнии включает когнитивно-поведенческую терапию и краткосрочную фармакотерапевтическую коррекцию.

Монокомпонентный препарат Валокордин®-Доксиламин содержит действующее вещество доксиламин сукцинат в дозе 25 мг/мл, которое является представителем группы антагонистов центральных H1-гистаминовых рецепторов. Известно, что гистаминергическая система поддерживает состояние бодрствования, а ее блокада усиливает сомногенное влияние. Доксиламин включен в международные и российские рекомендации по диагностике и лечению инсомнии любой этиологии, являясь препаратом выбора на старте терапии. Препарат сокращает время засыпания, не нарушает структуру сна, увеличивает его продолжительность, повышает качество и не вызывает синдрома отмены. Немецкий препарат Валокордин®-Доксиламин в форме капель для приема внутрь с удобной запатентованной капельницей обеспечивает возможность выбора индивидуальной дозы для качественного ночного сна и утренней бодрости без сонливости. Это, в свою очередь, увеличивает комплаенс. Рекомендуемая разовая доза для пациентов старше 18 лет — 22 капли за 30 мин до сна.



Литература

- Cohen, S. P., Vase, L., and Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* (London, England) 397, 2082–2097.
- Andersen, M. L., Araujo, P., Frange, C., and Tufik, S. (2018). Sleep Disturbance and Pain: A Tale of Two Common Problems. *Chest* 154, 1249–1259.
- Ostovar-Kermani, T., Arnaud, D., Almaguer, A., Garcia, I., Gonzalez, S., Mendez Martinez, Y. H., and Surani, S. (2020). Painful Sleep: Insomnia in Patients with Chronic Pain Syndrome and its Consequences. *Folia Med.* 62, 645–654.
- Whibley, D., AlKandari, N., Kristensen, K., Barnish, M., Rzewuska, M., Druce, K. L., and Tang, N. K. Y. (2019). Sleep and Pain: A Systematic Review of Studies of Mediation. *Clin. J. Pain* 35, 544–558.
- Li, M. T., Robinson, C. L., Ruan, Q. Z., Surapaneni, S., and Southerland, W. (2022). The Influence of Sleep Disturbance on Chronic Pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 26, 795–804.
- Mathias, J. L., Cant, M. L., and Burke, A. L. J. (2018). Sleep disturbances and sleep disorders in adults living with chronic pain: a meta-analysis. *Sleep Med.* 52, 198–210.
- Haack, M., Simpson, N., Sethna, N., Kaur, S., and Mullington, J. (2020). Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology* 45, 205–216.
- Karimi, R., Mallah, N., Scherer, R., Rodri'guez-Cano, R., and Takkouche, B. (2023). Sleep quality as a mediator of the relation between depression and chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth.* 130, 747–762.
- Duo, L., Yu, X., Hu, R., Duan, X., Zhou, J., and Wang, K. (2023). Sleep disorders in chronic pain and its neurochemical mechanisms: a narrative review. *Front. Psychiatry* 14, 1157790.
- Edinger, J. D., Arnedt, J. T., Bertisch, S. M., Carney, C. E., Harrington, J. J., Lichstein, K. L., Sateia, M. J., Troxel, W. M., Zhou, E. S., Kazmi, U., et al. (2021). Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J. Clin. Sleep Med.* 17, 263–298.
- Cheatle, M. D., Foster, S., Pinkett, A., Lesneski, M., Qu, D., and Dhinra, L. (2016). Assessing and Managing Sleep Disturbance in Patients with Chronic Pain. *Anesthesiol. Clin.* 34, 379–393.
- Enomoto, K., Adachi, T., Fujino, H., Kugo, M., Tatsumi, S., and Sasaki, J. (2022). Comparison of the effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia, cognitive behavioral therapy for pain, and hybrid cognitive behavioral therapy for insomnia and pain in individuals with comorbid insomnia and chronic pain: A systematic review and network metaanalysis. *Sleep Med. Rev.* 66, 101693.
- Zou, L., Yeung, A., Quan, X., Boyden, S. D., and Wang, H. (2018). A Systematic Review and Meta-Analysis of Mindfulness-Based (Baduanjin) Exercise for Alleviating Musculoskeletal Pain and Improving Sleep Quality in People with Chronic Diseases. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 15, 206.
- Frers, A., Shaffer, J., Edinger, J., and Wachholtz, A. (2021). The relationship between sleep and opioids in chronic pain patients. *J. Behav. Med.* 44, 412–420.
- Herrero Babiloni, A., Beetz, G., Bruneau, A., Martel, M. O., Cistulli, P. A., Nixdorf, D. R., Conway, J. M., and Lavigne, G. J. (2021). Multitargeting the sleep-pain interaction with pharmacological approaches: A narrative review with suggestions on new avenues of investigation. *Sleep Med. Rev.* 59, 101459.