

ДЕПРЕСІЯ, ТРИВОГА ТА АЛЕКСИТИМІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФІБРОМІАЛГІЄЮ: МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ

Ключові слова: фіброміалгія, депресія, тривога, алекситимія, дулоксетин, мілнаципран, прегабалін.

У статті представлено аналіз сучасних даних літератури щодо поширення депресії, тривоги та алекситимії у пацієнтів із фіброміалгією, їх взаємозв'язку та зв'язку з іншими клінічними проявами. Наведено останні дані щодо застосування лікарських засобів, рекомендованих для лікування при фіброміалгії, проаналізовано їх ефективність та безпеку використання.

Фіброміалгія (ФМ) — синдромокомплекс, що характеризується дифузним м'язово-скелетним болем тривалістю щонайменше 3 міс та наявністю специфічних чутливих точок за відсутності запального захворювання, що може спричиняти подібні симптоми (Wolf F., Häuser W., 2011; Wolf F. et al., 2016). Поширеність ФМ в популяції становить від 3 до 6% (WHO, 2008). Окрім вираженого больового синдрому, ФМ властива ціла низка гетерогенних симптомів, зокрема таких, як невмотивована втома, інсомнія, когнітивні розлади тощо (Bennet R. et al., 2014; Roth T. et al., 2016). Незважаючи на те що окремі ланки патогенезу больового синдрому при ФМ було з'ясовано і встановлено головну роль в цьому явищі центральної сенситизації (Sluka K., Clauw D.J., 2016), етіологічні чинники ФМ залишаються невідомими. Серед факторів, причетних до виникнення та прогресування ФМ, називають значну кількість складових — від генетичних до психологічних (Bertolucci P.H.F., de Oliveira F.F., 2013; Park D.J., Lee S.S., 2017). Причому психологічні чинники можуть не лише служити тригерними факторами ФМ, але й бути ваговою складовою клінічної маніфестації. У багатьох дослідженнях продемонстровано наявність тісних асоціацій між ФМ та психоемоційними розладами (Fietta P., Manganelli P., 2007; Aguglia A. et al., 2011). Це дозволило окремим авторам розглядати ФМ як «депресію з ознаками соматизації» — стан, при якому соматичні симптоми тісно асоціюються з емоційними розладами, когнітивними порушеннями тощо (Castelli L. et al., 2012). Частота виявлення у пацієнтів із ФМ депресивних і тривожних розладів коливається від 20 до 80% (Fietta P., Manganelli P., 2007). Сукупність больового синдрому та психоемоційних розладів створює взаємообтяжливий стан, при якому біль посилює прояви депресії та тривоги, а наявність депресії та тривоги не дозволяє адекватно оцінити соматичні симптоми (Steinweg D.L. et al., 2011). Виникнення та персистенція психоемоційних розладів при ФМ не може бути пояснена лише наявністю больового синдрому, оскільки за умов інших патологічних станів, що супроводжуються хронічним болем, частота

цих розладів значно нижча, ніж при ФМ — 1,3 та 19% (Wilke W.S. et al., 2010; Marangel L.B. et al., 2011). Коморбідність ФМ з ментальними розладами, особливо з депресією і тривогою, істотно погіршує перебіг ФМ. Високий рівень депресії та тривоги у хворих на ФМ навіть більшою мірою асоціювався з кількістю соматичних симптомів та низькою функціональною здатністю, ніж больовий синдром (White K.P. et al., 2002).

Депресивні розлади у хворих на ФМ коливаються в широких межах як за частотою їх виявлення, так і за інтенсивністю проявів. Легкі ознаки депресії реєструють у 45–90% пацієнтів із ФМ, тоді як депресію виявляють у близько 20–60% хворих (Aguglia A. et al., 2011; Haviland M.G. et al., 2011). При цьому вираженість депресії більшою мірою залежала від інших чинників, ніж больовий синдром, зокрема соціальних, сімейних, психологічних тощо (Shuster J. et al., 2009; de Heer E. et al., 2017). Так, виявлено, що хворі, які не мали повного порозуміння та підтримки членів родини, мали значно вищий рівень депресії, ніж пацієнти з родинною підтримкою (Shuster J. et al., 2009). Значною мірою наявність і вираженість депресії залежали від сприйняття пацієнтами свого захворювання, різних його аспектів — від розуміння його наслідків, існуючих методів лікування, їх ефективності, до віри в одужання. Негативне сприйняття хвороби, невіра в ефективність лікування не лише асоціювалися з вищим рівнем депресії, але й виступали предикторами резистентності до лікування (de Heer E. et al., 2017). Автори роблять висновки, що недостатнє розуміння та негативне сприйняття хвороби є важливим фактором ризику розвитку депресії у хворих на ФМ. Навчання пацієнтів може бути однією зі стратегій у лікуванні хворих з метою профілактики депресивних розладів. Ця терапевтична практика продемонструвала свою ефективність при ряді інших захворювань — таких як біль у нижній ділянці спини та інфаркт міокарда (Siemonsma P.C. et al., 2013; Sararoudi R.B. et al., 2016).

Серед психологічних розладів, окрім депресії, а частіше разом з ознаками депресії, у хворих на ФМ

виявляють тривожні розлади, причому останні часом виявляють навіть частіше, ніж депресивні розлади (від 60 до 100% випадків). Так, серед 155 хворих на ФМ ознаки тривоги різного ступеня виявлялися у більше ніж 90% обстежених. При цьому у 60% випадків тривожні розлади кваліфікувалися як тяжкі, і в кожного четвертого обстеженого мало місце поєднання тяжких депресивних і тяжких тривожних розладів (Xhaxho D. et al., 2017). Дещо інші дані отримано при обстеженні 158 хворих спеціалізованої Клініки фіброміалгії — депресію середнього і тяжкого ступеня було зареєстровано у 80% хворих, а тривогу — у 59%. При цьому тривожні розлади тісно корелювали зі шкалою впливу ФМ на пацієнта (Fibromyalgia Impact Questionnaire — FIQ) (Garrood T. et al., 2013). Аналіз даних 60 хворих на ФМ свідчив про наявність тривоги у 100% обстежених, тоді як у групі контролю легкі прояви тривоги виявляли лише у 5% осіб. У 40% хворих на ФМ тривожні розлади були тяжкого ступеня. Вираженість тривоги незалежно корелювала з болем та іншими симптомами ФМ.

Полісиндромний характер ФМ із різними варіантами поєднання окремих клінічних симптомів, різної їх вираженості спонукав до пошуку окремих клінічних варіантів ФМ. На основі багатофакторного аналізу T. Giesecke та співавтори (2003) виокремили три підгрупи хворих на ФМ. Підгрупа 1 (кластер 1) характеризувалася помірними рівнями тривоги і депресії з помірним контролем над болем; до підгрупи 2 (кластер 2) віднесли хворих, для яких були властиві високі рівні тривоги та депресії і ці хворі характеризувалися низьким контролем болю; хворі третьої підгрупи (кластер 3) мали найнижчі рівні тривоги і депресії та високий контроль над болем, при цьому в останній підгрупі хворих був найнижчий больовий поріг.

Пізніше й іншими авторами пацієнти з ФМ класифікувалися за різними ознаками в окремі підгрупи, однак у більшості випадків основоположними критеріями виокремлення хворих за підгрупами були наявність тривоги та депресії та їх вираженість. Зокрема A. Vincent та співавтори (2014) запропонували виділяти 4 кластери хворих і до кластерів 1 та 4 відносили пацієнтів із найнижчим чи найвищим рівнями тривоги і депресії, а хворі з проміжними значеннями цих розладів були класифіковані до кластерів 2 та 3 незалежно від вираженості больового синдрому. H.D. Wilson та співавтори (2009) також виділили 4 кластери пацієнтів із найвищими значеннями тривоги та депресії у кластерах 1 та 2 і найнижчими — у кластері 4. Пацієнти з найвищими значеннями доменів фізичних симптомів включалися до кластера 1 і з найнижчими — до кластера 4.

Незважаючи на результати більшості досліджень, в яких тривога та депресія виступали провідними чинниками вираженості більшості фізичних симптомів ФМ і значною мірою встановлювали клінічний патерн захворювання, в роботі N. Kurtze та S. Svebak (2001) показано специфічність взаємодії тривоги та депресії. Так, вираженість депресії тісно асоціювалася з больовим синдромом, а тривога була визначальною для слабкості як периферичного, так і центрального по-

ходження. Очевидно, наявність тісного зв'язку тривоги зі слабкістю є визначальною в тому, що тривога виявилася найважливішим чинником тяжкості ФМ.

Ці дослідження свідчать про важливу роль тривоги та депресії не лише в перцепції болю, але й значною мірою інших симптомів ФМ. Тривога і депресія виступають предикторами резистентності до лікування — хворі з високим рівнем тривоги характеризувалися низьким контролем над больовим синдромом.

Алекситимія є ще одним психологічним розладом, що доволі часто супроводжує хворих на ФМ. Алекситимію визначають як нездатність пацієнта оцінити і висловити вербально свої емоції (Taylor G.L. et al., 1999). Якщо тривозі та депресії при ФМ присвячена велика низка клінічних досліджень, то алекситимії — лише кілька робіт (van Middendorp H. et al., 2008; Huber A. et al., 2009; Geenen R. et al., 2012; Di Tella M. et al., 2017). Алекситимію виявляють як при фізичних, так і психічних розладах, особливо тих, що супроводжуються больовим синдромом (Celikel F., Saatcioglu O., 2006; van Leeuwen N. et al., 2012; Di Tella M., Castelli M., 2016). Нездатність пацієнта адекватно оцінювати та висловлювати свої фізичні відчуття та емоції робить їх загрозливими в плані пізньої діагностики захворювань або їх загострень з відповідно неадекватною терапією (Tuzer V. et al., 2011). Це особливо актуально у разі ФМ, оскільки як діагностичний процес, так і оцінка тяжкості цього патологічного стану й оцінка ефективності лікування в основному ґрунтуються на суб'єктивних відчуттях хворих. Тому виявлення феномену алекситимії є важливою складовою діагностичної та лікувальної тактики хворих на ФМ. Тим часом результати досліджень свідчать про досить значну поширеність алекситимії у хворих на ФМ. Зокрема, за даними L. Castelli та співавторів (2012), ознаки алекситимії виявляли у близько половини хворих на ФМ (у дослідження було включено 55 хворих). У 15 з них значення шкали TAS-20 (Toronto Alexithymia Scale) були межовими і у 11 діагностовано алекситимію, що майже у 6–8 разів перевищує частоту виявлення алекситимії в загальній популяції (Steinweg D.L. et al., 2011). Частота алекситимії не змінювалася залежно від контролю болю чи депресії у хворих на ФМ, це свідчило, що алекситимія у дослідженій моделі ФМ не залежить від депресії чи болю. Водночас залишається контроверсійною природа взаємозв'язку алекситимії та депресії, що залежить від інтерпретації природи алекситимії. В окремих дослідженнях вона трактується як реакція на травму або захворювання (Honkalampi K. et al., 2000), навпаки — в інших алекситимія розглядається як постійна характеристика особистості (Penacoba Puente C. et al., 2013). Фактично мова йде про існування двох форм алекситимії — вторинної та первинної.

З урахуванням вищенаведеного A. Ghiggia та співавтори (2017a; b), обстеживши 181 хворого з ФМ та стільки ж осіб контрольної групи, з використанням багатофакторного аналізу дослідили зв'язок алекситимії та депресії окремо в обох групах (вторинна та первинна алекситимія). Автори не лише очікувано встановили вищу частоту алекситимії та депресії

у пацієнтів із ФМ порівняно з контрольною групою, але й показали існування зв'язку між алекситимією та депресією як у хворих, так і осіб групи контролю. У групі хворих зв'язок був достовірно тісніший, ніж у контролі. Дослідники відзначають різний характер зв'язку в обох групах, що може свідчити про існування різних форм алекситимії.

Щодо зв'язку алекситимії з больовим синдромом, то дані літератури, за винятком окремих випадків, однакові в існуванні таких зв'язків. Так, за даними M. Shibata та співавторів (2014), вищі значення шкали алекситимії (TAS-20) асоціювалися з вищим ризиком або вираженістю хронічного болю, депресією, тривогою та нижчою якістю життя обстежених. В окремих дослідженнях показано, що депресивність є посередником між болем (його тяжкістю і впливом на хворих) та алекситимією (Lumley M.A. et al., 2002; Makino S. et al., 2013). Негативний вплив алекситимії на перебіг больового синдрому продемонстровано в багатьох довготривалих дослідженнях, результати яких свідчать, що у «алекситимічних» пацієнтів реєструють значно вищий рівень болю та значно більшу кількість факторів, що підтримують больовий синдром (Sariha A.S. et al., 2016; 2017). У перекресному дослідженні щодо порівняння хворих на ФМ з особами контрольної групи виявлено, що дефіцит емоційної сфери в поєднанні з катастрофізмом та страхом болю — важливі підтримувальні чинники тяжкості больового синдрому (Martínez M.P. et al. 2015) у пацієнтів із ФМ.

Таким чином, наведені дані літератури переконливо засвідчують залучення емоційної дисрегуляції до перцепції болю у пацієнтів із ФМ. Депресія, тривога та алекситимія виступають чинниками гіперсенситизації та акселерації больової реакції та є предикторами резистентності до лікування. Складний характер зв'язків емоційної сфери з больовим синдромом не виключає, що пацієнти з депресивним алекситимічним болем за відсутності органічного (первинного) захворювання можуть хибно трактуватися як хворі на соматичну патологію і, відповідно, не отримувати належного патогенетичного лікування. Очевидно, ФМ є типовим представником такого типу больового синдрому і підтвердженням цього є ефективність при ФМ лікарських засобів, спрямованих на нормалізацію психоемоційних розладів.

Незважаючи на рекомендований комплексний мультидисциплінарний підхід до лікування хворих на ФМ з використанням лікувальної фізкультури, когнітивно-поведінкової терапії, голковколювання, гідротерапії, медитативних практик (йога, цигун) тощо, фармакотерапія залишається важливою складовою лікування цих хворих.

Багатьма дослідженнями продемонстровано ефективність застосування при ФМ цілої низки лікарських засобів, зокрема антидепресантів, антиконвульсантів, анальгетиків (амітриптиліну, дулоксетину, мілнаципрану, трамадолу, прегабаліну, циклобензаприну) (Bennett R.M. et al., 2005; Moldofsky H. et al., 2011; Arnold L.M. et al., 2016; Macfarlane G.J. et al., 2016; Kia S., Choy E., 2017). Однак Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими

засобами США (Food and Drug Administration — FDA) до застосування при ФМ було схвалено лише три лікарських засоби — прегабалін, мілнаципран та дулоксетин. Першим у 2007 р. було схвалено аналог GABA (Gamma-Aminobutyric Acid) — прегабалін, який демонстрував свою перевагу перед плацебо у пацієнтів із ФМ.

Зокрема, в рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) за участю 750 пацієнтів показано значне зменшення вираженості болю та інших клінічних симптомів у хворих на ФМ, які приймали прегабалін у дозі 300–600 мг/добу протягом 14 тиж (Arnold L.M. et al., 2008). Результати систематичного аналізу застосування прегабаліну при ФМ (Häuser W. et al., 2009) свідчать про високу ефективність прегабаліну порівняно з плацебо щодо зменшення вираженості болю, поліпшення сну та якості життя. Метааналіз чотирьох РКД з більше ніж 3000 пацієнтів показав, що у 40% хворих, які отримували прегабалін, реєстрували зниження вираженості болю на >30%, а у групі плацебо таких було лише 28% пацієнтів (Straube S. et al., 2010). Порівняння прегабаліну та амітриптиліну у хворих на ФМ свідчило про ефективність обох препаратів, однак прегабалін мав перевагу над амітриптиліном щодо ефективнішого впливу на нейропатичний біль (Acet G. et al., 2017). Результати аналізу лікування понад 2000 хворих на ФМ свідчать, що прегабалін був ефективний щодо зменшення вираженості больового синдрому, депресії та тривоги незалежно від того, чи ці пацієнти раніше отримували опіоїди, чи ні (Argoff C.E. et al., 2016a). Порівняння двох режимів прийому прегабаліну — один раз на ніч чи двічі на добу — показало, що в обох випадках препарат був однаково ефективним і частота побічних ефектів була також однаковою (Nasser K. et al., 2014). Характерним для прегабаліну є швидкість настання терапевтичного ефекту. Пацієнти відзначали покращення сну та зменшення вираженості больового синдрому під впливом прегабаліну уже в перші два дні лікування (Arnold L.M. et al., 2015a), причому як початок терапевтичного ефекту, так і стійкий ефект реєстрували значно раніше у групі прегабалін порівняно з плацебо.

Прегабалін проявляв ефективність у пацієнтів із ФМ з депресивними розладами на тлі застосування антидепресантів. Під впливом прегабаліну зареєстровано значне покращення сну, зменшення вираженості больового синдрому, проявів депресії та тривоги. Кількість побічних ефектів при поєднанні прегабаліну з антидепресантами відповідала спектру побічних ефектів прегабаліну (Arnold L.M. et al., 2015b). Ефективним виявився прегабалін і за умов коморбідності ФМ з остеоартритом. Ескалація дози до 450 мг/добу забезпечувала суттєве зменшення вираженості ФМ-залежного больового синдрому, нормалізувала сон, знижувала ознаки депресії та тривоги як за наявності, так і за відсутності коморбідності з остеоартритом (Argoff C.E. et al., 2016b).

Вивчення частоти призначення, ефективності та прихильності до лікування 240 144 хворих на ФМ (68% становили жінки) препаратами прегабалін, габапентин, дулоксетин, мілнаципран, циклобензаприн, трамадол засвідчило, що більшість пацієнтів

не застосовували препаратів, рекомендованих FDA, навіть через 1 рік після встановлення діагнозу. Лише 31% пацієнтів розпочинали лікування згідно з рекомендаціями ACR, з них 95% спочатку отримували вищеназвані препарати у монотерапії. Решта пацієнтів приймали ці препарати у комбінаціях. Найчастішою була комбінація циклобензаприну і трамадолу. Одна чверть усіх пацієнтів застосовували додатково нестероїдні протизапальні препарати, а 3,0% використовували цеlexоксид протягом 1 року після встановлення діагнозу ФМ. Щодо прихильності до препаратів, то найвищою вона була до дулоксетину — 52% пацієнтів продовжували приймати препарат і через рік після першого призначення, що на 25% більше порівняно з прегабаліном, на 29% — з габапентином, на 38,4% — з мілнаципраном, на 53,8% — з трамадолом та на 73,1% — порівняно з циклобензаприн (Liu Y., 2016).

Водночас дані щодо рекомендованої дози дулоксетину і тривалості лікування при ФМ мають суперечливий характер. У Кокранівському огляді (Lunn M. et al., 2014) проаналізовано 6 РКД щодо застосування дулоксетину у пацієнтів із ФМ. Дулоксетин виявився ефективним як при короткотривалому (12 тиж), так і при довготривалому (28 тиж) прийомі порівняно з плацебо. Використана в цих дослідженнях доза дулоксетину становила 60–120 мг/добу для пацієнтів із супутніми депресивними розладами, із загальними тривожними розладами або без них. Дози дулоксетину 60 та 120 мг/добу були однаково ефективними без суттєвої відмінності між ними. В інших дослідженнях, де застосовували дулоксетин у дозі 20–30 мг/добу, не виявлено різниці з групою плацебо (Arnold L. et al., 2012).

Дулоксетин у монотерапії в дозі 60 мг/добу проявляв ефективність не лише стосовно депресивних і тривожних розладів, але й щодо больового синдрому (Konno S. et al., 2016). При цьому побічні ефекти у групі дулоксетину проявлялися сонливістю, запором, нудотою, запамороченням, сухістю у роті, більшість з яких були легкими або помірними і не вимагали відміни препарату. Автори роблять висновок про достатню ефективність і хорошу переносимість дулоксетину в дозі 60 мг/добу упродовж 14 тиж.

У довготривалому дослідженні серед японських пацієнтів із ФМ дулоксетин у дозі 60 мг/добу протягом 50 тиж також продемонстрував суттєве зменшення больового синдрому при тому ж спектрі побічних реакцій. Отже, дулоксетин виявляє ефективність і відносну безпеку як при коротко-, так і довготривалому застосуванні у пацієнтів із ФМ.

Аналогічні результати отримано у двох інших дослідженнях (Arnold L.M., 2005; Hunter A.M., 2009). Значне покращення під впливом дулоксетину досягалось уже на 8-му тижні терапії і підтримувалося на тому ж рівні протягом 52 тиж наступного лікування препаратом у стабільній дозі (Chappell A.S., 2008). При цьому виявлено, що нереспондери на дозу 60 мг/добу не показали кращих результатів і при підвищенні дози до 120 мг/добу, порівняно з тими, які залишилися на попередній дозі (60 мг/добу). Лише в одному 27-тижневому дослідженні III фази не ви-

явлено суттєвої різниці між дулоксетином (60 або 120 мг/добу) та плацебо (Russell I.J. et al., 2008).

Вивчення ефективності дулоксетину стосовно больового синдрому у хворих на ФМ залежно від наявності депресивних розладів свідчило про його ефективність в обох групах і суттєве зниження показника FIQ порівняно з плацебо (Arnold L.M., 2007).

Підводячи підсумок за даними літератури щодо застосування дулоксетину у хворих на ФМ можна зазначити, що препарат показаний як у разі наявних депресивних і тривожних розладів, так і без них, середні рекомендовані для використання дози становлять 60 та 120 мг/добу. Препарат проявляв ефективність при коротко- (6 тиж) і довготривалому застосуванні (52 тиж). Достатня ефективність та безпека знайшли відображення і в останніх рекомендаціях Німецької медичної асоціації (AWMF) (Sommer C. et al., 2012), Канадської асоціації болю (CPS) (Fitzcharles M.A., 2013) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) (Macfarlan G.J. et al., 2016). Дозу дулоксетину і тривалість терапії за цими рекомендаціями встановлюють залежно від відповіді пацієнта і наявності побічних ефектів. Мінімальний ефективний термін застосування препарату — 8 тиж, ефективна доза — 60 мг/добу.

Іншим, рекомендованим FDA для лікування пацієнтів із ФМ препаратом, є мілнаципран. Цілою низкою досліджень доведено його ефективність як в усуненні больового синдрому, так і у зменшенні вираженості вторинних симптомів, таких як порушення сну, депресія, когнітивні розлади.

Вивчення впливу мілнаципрану на інсомнію та больовий синдром у хворих на ФМ показало суттєве (на 25% базового рівня) зменшення вираженості болю і незначне покращення ефективності сну. Автори роблять висновок, що покращення сну під впливом мілнаципрану у більшості пацієнтів із ФМ, ймовірно, є результатом зменшення вираженості болю (Ahmed M. et al., 2016). Результати іншого 8-тижневого дослідження мілнаципрану у хворих на ФМ також показали, що мілнаципран зменшував вираженість болю за шкалою VASL порівняно з плацебо, але не впливав на когнітивні функції (Natelson B.H. et al., 2015). Здатність мілнаципрану зменшувати інтенсивність больового синдрому продемонстрована не лише у хворих на ФМ, але й при остеоартриті та ревматоїдному артриті за наявності поширеного дифузного болю. Зокрема, у пацієнтів із ревматоїдним артритом та дифузним болем і стабільною активністю захворювання встановлено, що під впливом мілнаципрану інтенсивність болю зменшувалася достовірно більше порівняно з плацебо. Найпоширенішими побічними ефектами, що виникали під час дослідження, були нудота (26,8%) та втрата апетиту (9,7%) (Lee Y.C. et al., 2014).

У дослідженні D.J. Claauw та співавторів (2013), де вивчали ефективність мілнаципрану у хворих на ФМ, встановлено появу стабільного ефекту вже після 4-го тижня лікування, а середній час до втрати терапевтичного ефекту після відміни препарату становив 56 днів. У цьому дослідженні продемонстрована висока прихильність до лікування мілнаципраном — тривалість терапії мілнаципраном в середньому становив

ла 3 (1,5–4,5) роки, а кількість респондерів за час спостереження — 81% (Clauw D.J. et al., 2013).

Застосування мілнаципрану у пацієнтів із ФМ супроводжувалося не лише зменшенням вираженості больового синдрому, але й зменшенням проявів психоемоційних розладів (Arnold L.M. et al., 2012; Häuser W. et al., 2012; Kim J.L. et al., 2013). Мілнаципран значно покращував когнітивну функцію — підвищував показник словесної пам'яті, викликав позитивні зміни в домені увага–безсоння, хоча й статистично недостовірно порівняно з плацебо. Щодо наявної депресії, то її ознаки під впливом мілнаципрану значно зменшувалися вже на 1-му тижні лікування (Kim J.L. et al., 2013).

Хоча за даними метааналізу, в який були включені 35 досліджень (де вивчали ефект селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну стосовно болю, сну, втоми, депресії та якості життя), вплив на біль, депресію та якість життя був незначними, а дія на сон виявилася несуттєвою (Häuser W. et al., 2012). Результати інших досліджень (Arnold L.M. et al., 2012) свідчать про ефективність мілнаципрану в дозі 100 мг/добу щодо больового синдрому — у пацієнтів, які отримували мілнаципран, спостерігалось значне зменшення вираженості болю, незалежно від тяжкості депресивних симптомів. Найкращі показники стосовно болю виявлено у пацієнтів із максимальним позитивним ефектом щодо депресивних розладів, хоча й суттєвий вплив на біль виявлявся і в пацієнтів без поліпшення або з погіршенням депресивних симптомів. Кореляції між антидепресивним та анальгезивним ефектами були низькими ($r \leq 0,3$). Аналіз показав, що у 87,2% випадків зменшення вираженості болю є прямим ефектом лікування мілнаципраном і незалежним від поліпшення депресивної симптоматики (Arnold L.M. et al., 2012).

Оцінка динаміки депресивних розладів під впливом мілнаципрану у хворих на ФМ свідчить, що у 30% лікованих ознаки депресії за шкалою Гамільтона зменшилися на >50%, а у 23,3% пацієнтів зареєстровано ремісію (Hashimoto T., 2015). У пацієнтів із ФМ виявлено дозозалежну анальгезивну дію мілнаципрану — найефективнішою була доза препарату 200 мг/добу і при цьому анальгезивний ефект мало корелював з антидепресивним (Matthey A. et al., 2013). Проте застосування препарату у високих дозах суттєво підвищує ризик виникнення побічних ефектів. Так, D.J. Clauw та співавторами (2013) проаналізовано лікування мілнаципраном у дозі 100 мг/добу у 150 пацієнтів із ФМ. Неприятливі ефекти зареєстровано у 47 (47%) зі 100 пацієнтів у групі мілнаципрану та у 29 (58%) із 50 пацієнтів у групі плацебо. Основними несприятливими ефектами були нудота, блювання, головний біль, назофарингіт, респіраторні інфекції, втоми, артралгія та набряки. Подібні побічні ефекти були і у групі плацебо (Clauw D.J. et al., 2013). В іншому дослідженні при порівнянні мілнаципрану у дозах 100 і 200 мг/добу з плацебо у 888 хворих на ФМ побічні ефекти зареєстровано у 84% учасників групи мілнаципрану 100 мг/добу та у 90% — групи 200 мг/добу. У групі плацебо побічні ефекти зареєстровано у 85% випад-

ків. Титрування дози для пом'якшення цих несприятливих ефектів виконано у всіх випадках (Clauw D.J. et al., 2012).

Таким чином, у пацієнтів із ФМ, окрім дифузного тривалого больового синдрому та значної кількості функціональних розладів, у більшості випадків спостерігаються тривожно-депресивні та алекситимічні розлади. Наявна складна патогенетична взаємодія між больовим синдромом та порушеннями в психоемоційній сфері. З одного боку, тривожно-депресивні та алекситимічні розлади здатні слугувати тригерами й акселераторами центральної сенситизації, яка лежить в основі больового синдрому при ФМ, а з іншого — хронічний больовий синдром виступає відомим фактором ризику порушень психоемоційної сфери. На сьогодні не існує єдиної думки про причинно-наслідкові зв'язки болю та психоемоційних розладів у хворих на ФМ. Очевидно, має місце їх неоднорідність у когорті пацієнтів із ФМ — у різних хворих це співвідношення різне. Звідси, мабуть, і наявність як респондерів, так і нереспондерів у відповідь на лікування як анальгетиком трамадолом, так і антидепресантами чи антиконвульсантами і незалежний вплив антидепресантів на больовий синдром і психоемоційну сферу. На сьогодні доказовою базою лікування як психоемоційних розладів, так і больового синдрому при ФМ володіють антидепресанти (дулоксетин та мілнаципран), антиконвульсанти прегабалін та анальгетик трамадол. Серед анальгетиків найбільша доказова база у трамадолу, його ефективність при ФМ, очевидно, пов'язана зі здатністю не лише стимулювати опіоїдні рецептори, але й селективно інгібувати зворотне захоплення серотоніну та норадреналіну — основного механізму дії антидепресантів. Водночас схваленими FDA для лікування пацієнтів із ФМ є лише три лікарських засоби — прегабалін, дулоксетин та мілнаципран, в той час як Європейська медична агенція не схвалила жодного у зв'язку з недостатньою їх ефективністю. На сьогодні не існує жодного лікарського засобу, який би ефективно впливав на всі клінічні прояви ФМ, що свідчить про необхідність пошуку нових підходів, розроблення нових препаратів для лікування пацієнтів із ФМ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Acet G., Kaya A., Akturk S., Akgol G. (2017) A comparison of the effectiveness of amitriptylin and pregabalin treatment in fibromyalgia patients. *North. Clin. Istanbul*, 4(2): 151.
- Aguglia A., Salvi V., Maina G. et al. (2011) Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *J. Affect. Dis.*, 128(3): 262–266.
- Ahmed M., Aamir R., Jishi Z., Scharf M.B. (2016) The effects of milnacipran on sleep disturbance in fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover study. *J. Clin. Sleep Med.*, 12(1): 79.
- Agoff C.E., Clair A., Emir B. et al. (2016a) Prior opioid use does not impact the response to pregabalin in patients with fibromyalgia. *Clin. J. Pain*, 32(7): 555–561.
- Agoff C.E., Emir B., Whalen E. et al. (2016b) Pregabalin improves pain scores in patients with fibromyalgia irrespective of comorbid osteoarthritis. *Pain Med.*, 17(11): 2100–2108.
- Arnold L.M. (2007) Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Med.*, 8(Suppl. 2): S63–S74.

- Arnold L.M., Emir B., Pauer L. et al.** (2015a) Time to improvement of pain and sleep quality in clinical trials of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Pain Med.*, 16(1): 176–185.
- Arnold L.M., Palmer R.H., Gendreau R.M., Chen W.** (2012) Relationships among pain, depressed mood, and global status in fibromyalgia patients: post hoc analyses of a randomized, placebo-controlled trial of milnacipran. *Psychosomatics*, 53(4): 371–379.
- Arnold L.M., Rosen A., Pritchett Y.L. et al.** (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*, 119(1): 5–15.
- Arnold L.M., Russell I.J., Diri E.W. et al.** (2008) A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J. Pain*, 9(9): 792–805.
- Arnold L.M., Sarzi-Puttini P., Arsenault P. et al.** (2015b) Efficacy and safety of pregabalin in patients with fibromyalgia and comorbid depression taking concurrent antidepressant medication: a randomized, placebo-controlled study. *J. Rheumatol.*, 42(7): 1237–1244.
- Arnold L.M., Schikler K.N., Bateman L. et al.** (2016) Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatr. Rheumatol.*, 14(1): 46.
- Arnold L.M., Zhang S., Pangallo B.A.** (2012) Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. J. Pain*, 28(9): 775–781.
- Bennett R.M., Schein J., Kosinski M.R. et al.** (2005) Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthr. Care Res.*, 53(4): 519–527.
- Bennett R., Friend R., Marcus D. et al.** (2014) Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary ACR criteria and the development of alternative criteria. *Arthr. Care Res.*, 66(9): 1364–1373.
- Bertolucci P.H.F., de Oliveira F.F.** (2013) Cognitive impairment in fibromyalgia. *Curr. Pain Head. Rep.*, 17(7): 344.
- Castelli L., Tesio V., Colonna F. et al.** (2012) Alexithymia and psychological distress in fibromyalgia: prevalence and relation with quality of life. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 30(6 Suppl. 74): 70–77.
- Celikel F.C., Saatcioglu O.** (2006) Alexithymia and anxiety in female chronic pain patients. *Ann. Gen. Psych.*, 5(1): 13.
- Chappell A.S., Bradley L.A., Wiffse C. et al.** (2008) A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Intern. J. Gen. Med.*, 1: 91.
- Clauw D.J., Mease P.J., Palmer R.H. et al.** (2013) Continuing efficacy of milnacipran following long-term treatment in fibromyalgia: a randomized trial. *Arthr. Res. Ther.*, 15(4): R88.
- Clauw D., Mease P., Ma Y. et al.** (2012) Efficacy of Milnacipran Following Long-Term Treatment of Fibromyalgia: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Discontinuation Study (P07. 270). *Neurology*, 78(1 Suppl.): P07–270.
- de Heer E., van der Feltz-Cornelis C., Vrieseckolk J.** (2017) Poor illness Perceptions are a risk Factor for Depressive and anxious symptomatology in Fibromyalgia syndrome: a longitudinal cohort study. *Front. Psychiatry*, 8: 217.
- Di Tella M., Castelli L.** (2016) Alexithymia in chronic pain disorders. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 18(7): 41.
- Di Tella M., Ghiggia A., Tesio V. et al.** (2017) Pain experience in Fibromyalgia Syndrome: The role of alexithymia and psychological distress. *J. Affect. Dis.*, 208: 87–93.
- Fietta P., Manganello P.** (2007) Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Bio Med. Aten. Parm.*, 78(2): 88–95.
- Fitzcharles M.A., Ste-Marie P.A., Goldenberg D.L. et al.** (2013) 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res. Manag.*, 18(3): 119–126.
- Garrood T., Medley S., Ferguson A. et al.** (2013) SAT0400 Influence of Multiple Symptom Domains on Disease Impact in Patients Attending a Multidisciplinary Fibromyalgia Clinic. *Ann. Rheum. Dis.*, 72(Suppl. 3): A718–A718.
- Geenen R., van Ooijen-van der Linden L., Lumley M.A. et al.** (2012) The match–mismatch model of emotion processing styles and emotion regulation strategies in fibromyalgia. *J. Psychosom. Res.*, 72(1): 45–50.
- Ghiggia A., Romeo A., Tesio V. et al.** (2017a) Alexithymia and depression in patients with fibromyalgia: When the whole is greater than the sum of its parts. *Psychiatry Res.*, 255: 195–197.
- Ghiggia A., Torta R., Tesio V. et al.** (2017b) Psychosomatic syndromes in fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 35(3 Suppl. 105): 106–111.
- Giesecke T., Williams D.A., Harris R.E. et al.** (2003) Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthri. Rheumatol.*, 48(10): 2916–2922.
- Hashimoto T., Sakurai D., Oda Y. et al.** (2015) Milnacipran treatment and potential biomarkers in depressed patients following an initial SSRI treatment failure: a prospective, open-label, 24-week study. *Neuropsych. Dis. Treatment*, 11: 3031.
- Häuser W., Bernardy K., Üçeyler N., Sommer C.** (2009) Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin – a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*, 145(1–2): 69–81.
- Häuser W., Wolfe F., Tölle T. et al.** (2012) The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. *CNS drugs*, 26(4): 297–307.
- Haviland M.G., Banta J.E., Przekop P.** (2011) Fibromyalgia: prevalence, course, and co-morbidities in hospitalized patients in the United States, 1999–2007. *Clin. Experim. Rheumatol.*, Incl. Supplements, 29(6): 79–87.
- Honkalampi K., Hintikka J., Tanskanen A. et al.** (2000) Depression is strongly associated with alexithymia in the general population. *J. Psychosom. Res.*, 48(1): 99–104.
- Huber A., Suman A.L., Biasi G., Carli G.** (2009) Alexithymia in fibromyalgia syndrome: associations with ongoing pain, experimental pain sensitivity and illness behavior. *J. Psychosom. Res.*, 66(5): 425–433.
- Hunter A.M., Leuchter A.F., Cook I.A. et al.** (2009). Brain functional changes and duloxetine treatment response in fibromyalgia: a pilot study. *Pain Med.*, 10(4): 730–738.
- Kia S., Choy E.** (2017) Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines*, 5(2): 20.
- Kim J.L., Rele S., Marks D.M. et al.** (2013) Effects of Milnacipran on Neurocognition, Pain, and Fatigue in Fibromyalgia: A 13-Week, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. The primary care companion for CNS disorders, 15(6).
- Konno S., Oda N., Ochiai T., Alev L.** (2016) Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine monotherapy in Japanese patients with chronic low back pain. *Spine*, 41(22): 1709.
- Kurtze N., Svebak S.** (2001) Fatigue and patterns of pain in fibromyalgia: Correlations with anxiety, depression and comorbidity in a female county sample. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 74(4): 523–537.
- Lee Y.C., Massarotti E., Edwards R.R. et al.** (2014) The Effect of Milnacipran on Pain in Rheumatoid Arthritis Patients with Widespread Pain: a Randomized Blinded Crossover Trial. *Arth. Rheumatol.*, 66: S106.
- Liu Y., Qian C., Yang M.** (2016) Treatment patterns associated with ACR-recommended medications in the management of fibromyalgia in the United States. *J. Manag. Care Spec. Pharmacy*, 22(3): 263–271.
- Lumley M.A., Smith J.A., Longo D.J.** (2002). The relationship of alexithymia to pain severity and impairment among patients with chronic myofascial pain: comparisons with self-efficacy, catastrophizing, and depression. *J. Psychosom. Res.*, 53(3): 823–830.
- Lunn M., Hughes R.A., Wiffen P.J.** (2014) Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *The Cochrane Library*.
- Macfarlane G.J., Kronisch C., Dean L.E. et al.** (2016) EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann. Rheum. Dis.*, 76(2): 318–328.
- Makino S., Jensen M.P., Arimura T. et al.** (2013) Alexithymia and chronic pain: the role of negative affectivity. *Clin. J. Pain*, 29(4): 354–361.
- Marangell L.B., Clauw D.J., Choy E. et al.** (2011) Comparative pain and mood effects in patients with comorbid fibromyalgia and major depressive disorder: secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine. *Pain*, 152(1): 31–37.
- Martínez M.P., Sánchez A.I., Miró E. et al.** (2015) Relationships between physical symptoms, emotional distress, and pain appraisal in fibromyalgia: the moderator effect of alexithymia. *J. Psychology*, 149(2): 115–140.
- Matthey A., Cedraschi C., Piguet V. et al.** (2013) Dual reuptake inhibitor milnacipran and spinal pain pathways in fibromyalgia patients:

a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Physician*, 16(5): E553–62.

Moldofsky H., Harris H.W., Archambault W.T. et al. (2011) Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *J. Rheumatol.*, 38(12): 2653–2663.

Nasser K., Kivitz A.J., Maricic M.J. et al. (2014) Twice Daily Versus Once Nightly Dosing of Pregabalin for Fibromyalgia: A Double-Blind Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Arth. Care Res.*, 66(2): 293–300.

Natelson B.H., Vu D., Mao X. et al. (2015) Effect of milnacipran treatment on ventricular lactate in fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pain*, 16(11): 1211–1219.

Park D.J., Lee S.S. (2017) New insights into the genetics of fibromyalgia. *Korean J. Intern. Med.*, 32(6): 984.

Penacoba Puente C., Velasco Furlong L., Eciija Gallardo et al. (2013) Anxiety, depression and alexithymia in fibromyalgia: are there any differences according to age? *J. Women Aging*, 25(4): 305–320.

Roth T., Bhadra-Brown P., Pitman V.W. et al. (2016) Characteristics of disturbed sleep in patients with fibromyalgia compared with insomnia or with pain-free volunteers. *Clin. J. Pain*, 32(4): 302–307.

Russell I.J., Mease P.J., Smith T.R. et al. (2008) Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*, 136(3): 432–444.

Saariaho A.S., Saariaho T.H., Mattila A.K. et al. (2016) The role of alexithymia: An 8-year follow-up study of chronic pain patients. *Compreh. Psychiatry*, 69: 145–154.

Saariaho A.S., Saariaho T.H., Mattila A.K. et al. (2017) Alexithymia and depression in the recovery of chronic pain patients: a follow-up study. *Nord. J. Psychiatry*, 71(4): 262–269.

Sararoudi R.B., Motmaen M., Maracy M.R. et al. (2016) Efficacy of illness perception focused intervention on quality of life, anxiety, and depression in patients with myocardial infarction. *J. Res. Med. Scienc.: the official J. Isfah. Univer. Med. Scienc.*, 21.

Shibata M., Ninomiya T., Jensen M.P. et al. (2014) Alexithymia is associated with greater risk of chronic pain and negative affect and with lower life satisfaction in a general population: the Hisayama Study. *PLoS one*, 9(3): e90984.

Shuster J., McCormack J., Riddell R.P., Toplak M.E. (2009) Understanding the psychosocial profile of women with fibromyalgia syndrome. *Pain Res. Manag.*, 14(3): 239–245.

Siemonsma P.C., Stuive I., Roorda L.D. et al. (2013) Cognitive treatment of illness perceptions in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Phys. Therapy*, 93(4): 435–448.

Sluka K.A., Clauw D.J. (2016) Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, 338: 114–129.

Sommer C., Häuser W., Alten R. et al. (2012) Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 26(3): 297–310.

Steinweg D.L., Dallas A.P., Rea W.S. (2011) Fibromyalgia: unspeakable suffering, a prevalence study of alexithymia. *Psychosomatics*, 52(3): 255–262.

Straube S., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. (2010) Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology*, 49(4): 706–715.

Taylor G.J., Bagby R.M., Parker D.J. (1999) Disorders of affect regulation: Alexithymia in medical and psychiatric illness. Cambridge University Press.

Tuzer V., Bulut S.D., Bastug B. et al. (2011) Causal attributions and alexithymia in female patients with fibromyalgia or chronic low back pain. *Nord. J. psychiatry*, 65(2): 138–144.

van Leeuwen N., Bossema E.R., van Middendorp et al. (2012) Dealing with emotions when the ability to cry is hampered: emotion processing and regulation in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.*, Incl Supp., 30(4): 492.

van Middendorp H., Lumley M.A., Jacobs J.W.G. et al. (2008) Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia. *J. Psychosom. Res.*, 64 (2): 159–167.

Vincent A., Hoskin T.L., Whipple M.O. et al. (2014) OMERACT-based fibromyalgia symptom subgroups: an exploratory cluster analysis. *Arth. Res. Ther.*, 16(5): 463.

White K.P., Nielson W.R., Harth M. et al. (2002) Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J. Rheumatol.*, 29(3): 588–594.

WHO (2008) World Health Organization Treatment Guideline on Non-malignant Pain in Adults (<http://www.who.int/en/> [accessed October 14, 2008]).

Wilke W.S., Gota C.E., Muzina D.J. (2010) Fibromyalgia and bipolar disorder: a potential problem? *Bipolar Dis.*, 12(5): 514–520.

Wilson H.D., Robinson J.P., Turk D.C. (2009) Toward the identification of symptom patterns in people with fibromyalgia. *Arth. Care Res.*, 61(4): 527–534.

Wolfe F., Häuser W. (2011) Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Ann. Med.*, 43(7): 495–502.

Wolfe F., Clauw D.J., Fitzcharles M.A. et al. (2016) 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthr. Rheumatism*, 46(3): 319–329.

Xhaxho D., Lauri J., Lauri M.A. et al. (2017) SAT0729-HPR Psychological profile of patients with fibromyalgia syndrome.

ДЕПРЕССИЯ, ТРЕВОГА И АЛЕКСИТИМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРОМИАЛГИЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Н.А. Станиславчук, И.И. Шаповал

Резюме. В статье представлен анализ современных данных литературы о распространенности депрессии, тревоги и алекситимии у пациентов с фибромиалгией, их взаимосвязи и связи с другими клиническими проявлениями. Приведены последние данные по применению лекарственных средств, рекомендованных для лечения при фибромиалгии, проанализирована их эффективность и безопасность использования.

Ключевые слова: фибромиалгия, депрессия, тревога, алекситимия, дулоксетин, милнаципран, прегабалин.

DEPRESSION, ANXIETY AND ALEXITHYMIA IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA: POSSIBILITY OF PHARMACOLOGICAL CORRECTION

M.A. Stanislavchuk, I.I. Shapoval

Summary. The article presents an analysis of modern literary data on the prevalence of depression, anxiety and alexithymia in patients with fibromyalgia, their interconnections and relationships with other clinical manifestations. There are given the latest data on medicines recommended for the treatment of FM, their effectiveness and safety.

Key words: fibromyalgia, depression, anxiety, alexithymia, duloxetine, milnacipran, pregabalin.

Адреса для листування:

Станіславчук Микола Адамович
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 46
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова,
кафедра внутрішньої медицини № 1
E-mail: mstanislav53@yahoo.com