

Н. І. Волощук, О. М. Денисюк, О. С. Пашинська,
С. Я. Волощук, А. О. Іваниця

Сучасні уявлення про формування больового синдрому та підходи до його ефективної фармакологічної корекції. Частина 2

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Ключові слова: анальгезуючі лікарські засоби, больовий синдром, фармакотерапія, опіюїдні та неопіюїдні анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби, ад'ювантна терапія

Незважаючи на найнеприємніші епітети та страх, біль був і залишається нормальною реакцією будь-якого живого організму на сильні фізичні, хімічні або механічні подразники. Він має найважливішу захисну функцію в природі – у потрібний момент біль негайно сигналізує про появу екзогенного або ендогенного деструктивного впливу на певний орган [1, 2], а це просто необхідно для виживання організму як біологічної одиниці. Як досить складне психофізіологічне явище, біль (особливо сильний і тривалий) часто супроводжується дуже сильними емоційними стресами [3], які можуть швидко виснажувати адаптаційні ресурси організму, викликати серйозні захворювання та порушення його життєдіяльності. Очевидно, саме з цієї причини Міжнародна асоціація дослідження болю розглядає біль як глобальний фактор, що викликає проблеми в сучасному суспільстві не лише медичного, а й соціально-економічного характеру [4].

Біль різного походження та больові синдроми виникають настільки часто, що важко знайти людину, яка

не знає цього відчуття. Тому й не дивно, що знеболюючі є одними з найпопулярніших і найчастіше вживаних препаратів. Лікарський арсенал цієї фармакологічної групи надзвичайно широкий [5]. Однак навіть за таких умов відповідне полегшення болю не завжди є успішним. Причиною цього можуть бути побічні ефекти і, як наслідок, численні протипоказання та обмеження для використання цих препаратів [6]. Ось чому життєво важливою задачею є пошук нових або вдосконалення вже відомих високоефективних і, що особливо важливо, безпечних знеболюючих.

Для лікування больового синдрому використовують три основні класи лікарських засобів:

- наркотичні (опіюїдні) анальгетики;
- нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та ненаркотичні анальгетики;
- допоміжні (ад'ювантні) лікарські засоби.

Використання тієї чи іншої групи препаратів залежить від виду больового синдрому та ступеня його вираженості.

Опіюїди були й залишаються найпотужнішими засобами в лікуванні больового синдрому та препаратами вибору при гострій травмі (травматичному шоці, опіках), невідкладних станах (наприклад, гострому коронарному синдромі, гострому панкреатиті), периопераційному знеболенні,

лікуванні хронічного болю, зокрема в паліативній медицині [7, 8]. Залежно від впливу на опіатні рецептори наркотичні аналгетики класифікують на [7]:

- переважні агоністи μ -рецепторів (морфін, фентаніл, суфентаніл, кодеїн, оксикодон, оксиморфон, промедол, реміфентаніл та ін.);
- агоністи κ - й антагоністи μ -рецепторів (пентазоцин, налбуфін, буторфанол, дезоцин);
- часткові агоністи μ - та антагоністи κ -рецепторів (бупренорфін, мептазинол);
- повні антагоністи опіоїдних рецепторів (налоксон, налтрексон, налмефін, дипренорфін);
- препарати з подвійним механізмом дії (трамадол, тапентадол).

Ці препарати мають різний аналгетичний потенціал. Найпотужніші – фентаніл і його похідні, суфентаніл і реміфентаніл, найслабші – трамадол і кодеїн [9]. Аналгетична дія цих препаратів опосередкована агоністичним впливом переважно на μ -опіатні рецептори. Їхня активація в центральній нервовій системі (ЦНС) викликає інгібування аферентного входу (на рівні спинного мозку), порушення передачі імпульсів на рівні таламуса, стимуляцію ендogenous антиноцицептивної системи та порушує формування негативної емоційної реакції на біль. Збудження рецепторів на периферії порушує активацію ноцицепторів і первинних аферентів больовими подразниками, перериваючи больовий потік «на старті» [10].

У лікуванні хронічного болю опіоїди все частіше рекомендують використовувати в неінвазивних лікарських формах [11]:

- трансдермальні терапевтичні системи (препарати фентанілу «Дюрогезик», бупренорфіну «Транстек»), які забезпечують поступове дозо-

ване всмоктування препарату в кровотік і тривалу дію (до 72 год) [12, 13];

- трансмукозальні форми (назальний спрей фентанілу «Сабсис» або буторфанолу «Буторфанол Тартрат спрей»), буккальні таблетки фентанілу – сублінгвальні таблетки бупренорфіну, які забезпечують швидкий, проте нетривалий ефект (3–6 год) [14];

- таблетовані форми морфіну (МСТ-континус), які дозволяють контролювати больовий синдром до 12 год і використовувати їх в амбулаторній практиці [15].

Однак, незважаючи на високу ефективність, клінічне застосування наркотичних аналгетиків обмежене, з одного боку, складністю зберігання, реалізації, контролю, з іншого боку – через небажані ефекти: негативний вплив на дихання, серцево-судинну систему, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), і, особливо, через високий ризик розвитку зловживання та передозування, яке спричиняє понад кілька десятків тисяч смертей щорічно [16].

Серед лікарських засобів, які використовують для лікування больових синдромів (так званих «pain killers»), група *НПЗЗ* займає провідне місце, перевершуючи за частотою застосування препарати групи опіоїдів і навіть парацетамол. Їхня ефективність зумовлена багатокомпонентним механізмом дії, який включає антипростагландинову складову, а також низку інших ефектів (антиоксидантний, антибрадикініновий, вплив на систему нітроген монооксиду, гідроген сульфїду, іонні канали та ін.). Сукупність позитивних фармакологічних ефектів (знеболюючий, протизапальний, антипіретичний та ін.) поєднується в цієї групи лікарських препаратів з антиагрегантною дією, здат-

ністю профілакувати онкологічні захворювання тощо. Ці засоби мають багато різних лікарських форм, які роблять їх зручними в застосуванні, помірну кількість побічних ефектів, привабливий фармакоекономічний профіль [17]. Це найживаніші лікарські засоби [18, 19]. З позицій доказової медицини НПЗЗ є найоптимальнішими засобами для терапії больового синдрому, викликаного запаленням (запальні та дегенеративні захворювання опорно-рухового апарату), та як компонент периопераційної аналгезії [19–21].

Ці засоби класифікують залежно від їхнього впливу на різні ізоформи ЦОГ [21]:

- селективні інгібітори ЦОГ-1 – низькі дози ацетилсаліцилової кислоти;
- неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 – диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, декскетопрофен, індометацин та ін;
- селективні інгібітори ЦОГ-2 – німесулід, оксиками (мелоксикам, лорноксикам та ін.), етодолак;
- високоселективні інгібітори ЦОГ-2 – коксиби (целекоксиб, вальдекоксиб, прекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб).

Простагландини є ключовими регуляторами ноцицептивного процесу при запаленні. НПЗЗ обмежують синтез простаноїдів шляхом пригнічення метаболізму арахідонової кислоти через блокування циклооксигеназ (ЦОГ-1, ЦОГ-2 і ЦОГ-3) [22]. Конститутивна ЦОГ-1 експресується в багатьох тканинах, на відміну від ЦОГ-2, утворення якої індукується в запалених тканинах, де утворюються простагландини, які знижують больовий поріг чутливих нейронів, ЦОГ-3 відіграє важливу роль у розвитку болю, жару та виробляється в головному мозку, майже не впливає на запальні процеси [23].

Відомо, що основна дія НПЗЗ реалізується в периферичних тканинах. Проте є дослідження, в яких показано, що на серотонінергічних нейронах у ЦНС наявні рецептори до простагландину E_2 (EP3), активація яких бере участь у контролі афективного компонента запального болю. Також доведено, що PGE_2 може сприяти передачі ноцицептивного сигналу через задній ріг спинного мозку в ділянки мозку, де біль стає свідомим [24].

Найзбалансованішим за проявами знеболюючої, жарознижуючої та протизапальної дії вважаються неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2, наприклад, диклофенак. Водночас деякі препарати цієї групи мають сильну аналгетичну дію й слабку протизапальну, і навпаки, мають виразну протизапальну дію й недостатньо виразну знеболюючу. Це пояснюється тим, що аналгезуюча дія деяких НПЗЗ пов'язана не лише з пригніченням синтезу простагландинів, а й з впливом на нейроактивні речовини, що беруть участь у формуванні больового синдрому [25]. Наприклад, кетопрофен і його правообертальний ізомер декскетопрофен – потужні аналгетики з недостатньо виразною протизапальною активністю [26, 27]. Їхня аналгезуюча дія зумовлена як інгібуванням циклооксигеназ, так і активацією серотонінергічних шляхів та блокуванням NMDA-рецепторів [27].

Серед сучасних НПЗЗ важлива роль належить карбоновим кислотам. За хімічною будовою їх можна поділити на декілька груп: похідні саліцилової кислоти, структурно близькі їм антранілові та 2-амінонікотинові кислоти. Особливо важливі аналгетики, які створені на основі фенілоцтової та 2-фенілпропіонової кислот. Слід зазначити також похідні янтарної, гетарилкарбонових, а також гетарилоцтових кислот.

Усе більший інтерес останнім часом викликають оксиками (мелоксикам, лорноксикам, теносикам), в яких встановлено не тільки антицикло-оксигеназний механізм знеболюючої та протизапальної дії. Так, відомо, що PGE₂ синтезується трьома різними ферментами: мікросомальною PGE₂-синтазою 1 (mPGES-1), цитозольною PGE₂-синтазою (cPGES) та мікросомальною PGE₂-синтазою 2 (mPGES-2). Саме mPGES-1 є основним ферментом, відповідальним за біосинтез PGE₂ під час запальної реакції. У разі запалення ЦОГ-2 і mPGES-1 швидко індукуються протягом декількох годин прозапальними цитокинами в макрофагах і фібробластах. Оксиками є потужними інгібіторами mPGES-1 [28]. Зменшення синтезу PGE₂ шляхом інгібування мікросомальної синтази дозволяє уникнути типових несприятливих побічних ефектів НПЗЗ: гастро-, нефро- та кардіотоксичності [29]. Однак НПЗЗ можуть викликати негативні реакції з боку ШКТ (нудоту, діарею, ерозії ШКТ, виразки, перфорації, кровотечі), нирок, серцево-судинної системи та протромботичну дію [30–32].

У роботах [33, 34] експериментально доведено доцільність цілеспрямованого синтезу та пошуку перспективних речовин з анагетичною активністю серед нових оригінальних похідних N-арил(гетарил)-4-метил-2,2-діоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксаміду, отриманих методами біоізостеричної заміни в молекулі оксикамів. Основною передумовою цього дослідження було виявлення виразної знеболюючої активності їхніх синтетичних попередників – метил-4-метил-2,2-діоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксилатів [35], а також результати, отримані при переході від складних ефірів хінолону до

кислот. Сполука N-(4-метоксибензил)-4-метил-2,2-діоксо-1*H*-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти (лабораторний шифр NI-9) виявила виразну антиноцицептивну дію на різних моделях больових синдромів, переважно запального характеру, та була досить безпечною щодо ШКТ. На моделях соматичного та термічного ушкодження активність цієї сполуки співставлялась з мелоксикамом, проявляючи тенденцію до переваги над його ефектом, однак поступалась «золотому стандарту НПЗЗ» – диклофенаку. У той самий час на моделі експериментального запального процесу сполука NI-9 виявляла більш потужну антиноцицептивну дію, ніж обидва референтних препарати, що може бути наслідком більшої селективності даної молекули до ЦОГ-2, активація якої відбувається за умов запального процесу та бере участь у розвитку больової реакції нейропатичного генезу [36, 37]. Крім того, у механізмах антиноцицептивної дії сполуки NI-9 беруть участь α₁- та α₂-адренорецептори, дофамінові рецептори, а також частково – NMDA-рецептори [38]. Встановлено також більш потужний вплив цієї сполуки на систему нітроген монооксиду, а також стимулюючий вплив на обмін гідроген сульфід, що не тільки сприяє протизапальній і знеболюючій активності, але й пояснює її більшу безпеку щодо шлунка [39, 40].

Причиною таких відмінностей, на наш погляд, можуть бути особливості хімічної будови цієї молекули. З літератури відомо, що однією з передумов нешкідливості НПЗЗ щодо ШКТ, є селективний вплив на ЦОГ-2 та відсутність або мінімальна дія на ЦОГ-1. Мелоксикам як найближчий за будовою НПЗЗ відноситься до групи препаратів, що переважно впливають на індукцибельну ізоформу ЦОГ [40]. Пре-

парат зв'язується з верхньою частиною каналу ЦОГ-2 і має збалансований профіль ЦОГ-2-селективності. Інші високоселективні інгібітори ЦОГ-2 – коксиви – також не ушкоджують шлунков, однак вони зв'язуються з боковим карманом каналу ЦОГ-2 і слабше інгібують тромбоксан, що й пояснює підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень за їхнього тривалого використання [41]. Цілком можливо, що похідне N-(4-метоксибензил)-4-метил-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти, яке вивчалось, має свої особливості взаємодії з молекулярними маркерами запалення та болю. Однак для остаточних висновків необхідно провести додаткові дослідження в цьому напрямі.

На відміну від НПЗЗ, ненаркотичні аналгетики, дія яких також опосередкована блокуванням ЦОГ, мають переважно центральний механізм дії. Так, парацетамол блокує ЦОГ-3 у гіпоталамусі. Механізм дії опосередкований також його активним метаболітом N-арахідоноіл-феноламіном (AM404), який утворюється в ЦНС і діє як інгібітор зворотного захоплення анандаміду в задньому розі спинного мозку [42]. Парацетамол є визнаним ефективним неопіїдним аналгетиком для лікування гострого болю. Так, натепер він є препаратом першої лінії в лікуванні післяопераційного болю як у вигляді монотерапії за болю низької та помірної інтенсивності, так і в складі мультимодальної терапії при інтенсивному больовому синдромі, наприклад, у поєднання з НПЗЗ (ібупрофеном, диклофенаком) або з опіїдними аналгетиками [43]. За умов запалення в тканинах клітинні пероксидази нейтралізують вплив парацетамолу на ЦОГ, чим пояснюється відсутність у нього протизапального ефекту.

Ще одним ненаркотичним аналгетиком є метамізол натрію (анальгін),

ефективність якого не викликає сумнівів. Проте в багатьох країнах сьогодні він не рекомендується до застосування через розвиток агранулоцитозу [44]. Механізм знеболюючої дії також пов'язаний з блокуванням центральної ЦОГ-3, а також є дані, що він модулює систему опіїдних нейропептидів і канабіноїдів, а також демонструє спазмолітичний ефект через блокування трансмембранного току Ca²⁺ [45].

До наркотичних аналгетиків за силою знеболюючого ефекту прирівнюється ще один ненаркотичний аналгетик кеторолак, який найчастіше використовується для лікування післяопераційного болю, травматичного болю та широко застосовується в стоматологічній практиці [46].

Ад'юванти – це фармакологічні засоби, для яких основна дія не аналгетична, проте вони мають суттєвий модулюючий вплив на біль та/або можуть потенціювати дію аналгетиків або зменшувати виразність їхніх побічних ефектів. Тому їх використовують як у вигляді монотерапії, так і в комплексному лікуванні болю [47]:

- антидепресанти (трициклічні – амітриптилін, дезипрамін, нортриптилін); селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин, венлафаксин);
- протисудомні (першого покоління – карбамазепін, вальпроєва кислота, клоназепам, примидон), другого покоління, ГАМК-ергічні засоби (габапентин, прегабалін);
- місцеві анестетики (лідокаїн);
- агоністи центральних α-адренорецепторів (клонідин, дексмедетомідин);
- нейролептики (галоперидол);
- анксіолітики;
- снодійні;
- антигістамінні.

Антидепресанти не мають виразних анальгетичних властивостей, проте їх рекомендують використовувати в комплексному лікуванні деяких видів нейропатичного болю, особливо, якщо больовий синдром супроводжується депресивними розладами. Їхня фармакологічна дія передбачає зв'язування з транспортерами норадреналіну та серотоніну (5-HT), що гальмує зворотне захоплення цих нейромедіаторів і призводить до підвищення рівня норадреналіну та серотоніну в синаптичній щілині [48]. Посилюється нисхідна гальмівна активність, що перешкоджає проведенню болю в ЦНС. Причому в анальгезуючій дії більш важливу роль відіграє саме вплив на рівень норадреналіну. Інгібування його зворотного захоплення опосередковується через α_2 -адренорецептори [49]. До недавнього часу препаратом вибору з цієї групи був амітриптилін [50], особливо при лікуванні постгерпетичного нейропатичного болю. Проте його застосування, як й інших трициклічних антидепресантів (дезипрамі́н, нортриптилін) обмежується суттєвими побічними ефектами (підвищенням внутрішньоочного тиску та порушенням зору, ортостатичною гіпотензією, тахікардією, розладами кровотворення та ін.) [51]. Більш безпечними є селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (дулоксетин, венлафаксин), які показані при різних формах нейропатичного болю, фіброміалгії, мігрені та головному болю. Побічні ефекти в них виникають рідше, менш виразні та проходять, як правило, протягом першого тижня лікування [52, 53].

Антиконвульсанти, які використовуються для лікування нейропатичного болю, поділяють на 2 покоління: – I покоління – карбамазепін, вальпроєва кислота, фенітоїн, фенобарбітал, етосуксимід;

– II покоління – прегабалін, габапентин, ламотриджин, топірамат, вігabatрин.

Ці препарати знижують активність NMDA-рецепторів, блокують Na_v -канали та гальмують аферентацію больових імпульсів, а також знижують збудливість центральних нейронів. Зв'язуючись з $\alpha 2\delta$ -субодиницею Ca_v -каналів, вони зменшують трансмембранний потік Ca^{2+} та знижують викид глутамату з пресинаптичних закінчень, гальмуючи ГАМК-ергічні механізми та зменшуючи збудливість нейронів спинного мозку [54]. Вони виявляють ефективність у лікуванні нейропатичного болю різної етіології: фенітоїн для лікування діабетичної нейропатії, ламотриджин – тригемінальної та глософарингеальної невралгії, карбамазепін – невралгії трійчастого нерва та діабетичній нейропатії. Проте виразність побічних ефектів (нудота, головокружіння, ністагм, тремор, сухість у роті, сонливість) обмежує їхнє використання як анальгетиків [55, 56].

Не менш ефективними, але з кращим профілем безпеки є габапентиноїди: габапентин і прегабалін. Їх ще називають ліганди $\alpha 2\delta$ -кальцієвого каналу, оскільки їхній механізм дії пов'язаний переважно з цим рецептором [57, 58]. Габапентин за структурою подібний до γ -аміномасляної кислоти. Доведено не лише його високу ефективність у лікуванні нейропатичного болю, а й здатність покращувати якість життя хворих через мінімальні побічні ефекти навіть за тривалого застосування. Прегабалін є аналогом габапентину з таким самим механізмом дії, але він має більшу спорідненість до пресинаптичного кальцієвого каналу. Якщо ж порівнювати їх між собою, то прегабалін має значно більшу біодоступність і виявляє швидкий позитивний ефект,

не впливає на інші нейромедіаторні системи, сприяє покращанню настрою та сну, що має суттєвий вплив на лікування больового синдрому [59]. Прегабалін рекомендований Європейською федерацією неврологічних товариств як препарат першої лінії в терапії діабетичної нейропатії, постгерпетичної невралгії, фіброміалгії та нейрогенного болю центрального генезу, а також його рекомендують використовувати в лікуванні больового синдрому за онкопатології. Також існують повідомлення про ефективність застосування габапентину та прегабаліну в периопераційному знеболенні: призначення його в складі премедикації знижує потребу в опіатах в післяопераційний період до 50 %, а застосування його після операції зменшує виразність больового синдрому до 75 % [60, 61]. Ведеться розробка ще одного препарату з цієї групи – мірогабаліну. Як габапентиноїд, мірогабалін зв'язується з $\alpha 2\delta$ -субодиницею потенціал-залежного кальцієвого каналу, але зі значно більшою афінністю, ніж прегабалін [62, 63]. Сьогодні гапапентиноїди є основою ад'ювантної терапії.

У Фізико-хімічному інституті ім. О. В. Богатського НАН України та ТДВ «Інтерхім» тривалий час проводяться широкомасштабні дослідження з метою розробки інноваційного лікарського засобу з полімодальним механізмом дії, що здатен забезпечити знеболення в умовах гострого та хронічного болю. Як біомішень науковцями обрано рецептор ГАМК, оскільки саме ГАМК-ергічна регуляція больового відчуття забезпечує надійний контроль ноцицептивної імпульсації, а вплив на ГАМК_A-рецептори є одним з важливих механізмів знеболюючої дії бензодіазепінів. У відділі медичної хімії синтезовано та проведено скринінг біологічно

активних сполук серед 3-заміщених 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів. Найперспективнішою з точки зору створення високоефективного та безпечного знеболюючого лікарського засобу виявилася сполука 7-бром-3-пропокси-5-(2-хлорфеніл)-1,3-дигідробензо[е][1,4]діазепін-2-он, субстанція якої отримала наступні назви: «сполука 007» та за хімічною структурою – пропоксазепам. Він є інноваційним засобом із полімодальним механізмом дії. Основною мішенню є рецептор ГАМК (вплив на $\alpha 2$ - та $\alpha 3$ -субодиниці забезпечує виразний знеболюючий ефект, тоді як взаємодія з $\alpha 1$ - та $\alpha 5$ -субодиницями сприяє проявам седативної та протисудомної дії). Пропоксазепам взаємодіє з іншими біологічними мішенями, які відповідають за перебіг болю: гліциновими рецепторами, потенціал-залежними калієвими каналами, дофамінергічною системою, NMDA-рецепторами, α_1 -адренорецепторами. Результатами комплексного дослідження було доведено, що сполука має фармакодинамічний профіль, відмінний від усіх анагетиків, так як виявляє здатність гальмувати гострий і хронічний біль з компонентами протизапальної та протисудомної дії та низькою ульцерогенністю. Препарат (таблетки по 1, 2 та 5 мг) пройшов доклінічні дослідження, 1 фазу клінічних випробувань і наразі проходить 2 фазу клінічних досліджень. Основними показаннями до його застосування запропоновано лікування постгерпетичної невралгії, невралгії трійчастого нерва, больової форми діабетичної нейропатії, болю при хронічних корінцевих синдромах та інших патологічних явищах і процесах у хребті [64].

α_2 -Адреноміметики. Прототипом агоністів α_2 -адреноміметиків є клонідин. Цей препарат використовується

як гіпотензивний засіб, премедикант у пацієнтів зі значною тривожністю перед лікуванням, зокрема і в дитячій практиці. Також було доведено, що застосування клонідину перед оперативним втручанням дозволяє приблизно на половину зменшити потребу в анестетиках [65]. Ще один препарат цієї групи тизанідин має виразні знеболюючі й анксиолітичні властивості, проте набагато менший вплив на серцево-судинну систему. Його використовують для потенціювання наркозних засобів, для лікування міофасциального болю в ділянці голови та шиї [66]. Високоселективний агоніст α_2 -адренорецепторів дексмедетомідин [67] використовують як заспокійливий засіб для важкохворих пацієнтів, які потребують тривалої седації та механічної вентиляції в умовах критичної допомоги, та для седації в педіатричній практиці перед проведенням діагностичних маніпуляцій [68]. Останнім часом його пропонують у складі мультимодальної анестезії та післяопераційної аналгезії, оскільки препарат суттєво зменшує виразність післяопераційного болю, зменшує потребу в наркотичних аналгетиках, а також полегшує вихід хворого з наркозу [69, 70].

Місцеві анестетики. У лікуванні нейропатичного болю місцеві анестетики, наприклад, лідокаїн, використовують у вигляді пластиру або мазі. Місцеві анестетики блокують натрієві канали сенсорних нейронів, сповільнюючи розповсюдження сигналу [71]. Також лідокаїн внутрішньовенно використовують у складі мультимодальної післяопераційної аналгезії при хірургічних втручаннях. Таке застосування лідокаїну знижує потребу в опіоїдах [72]. Останніми роками для внутрішнього та після-

операційного знеболення використовують ропівакаїн, який відноситься до амідних місцевих анестетиків. Суттєвою перевагою цього лікарського засобу є керованість, передбачуваність і мінімальний кардіотоксичний ефект [73].

Як знеболюючі використовують *засоби, що впливають на глутамат-залежні рецептори*. Прикладом є кетамін (похідне фенциклідину) – антагоніст NMDA-рецепторів. Він також має вплив на опіоїдні, мускарин-чутливі та ГАМК-ергічні рецептори. Препарат послаблює центральну сенситизацію, посилює аналгезію в субанестетичних дозах. Також є дані, що він попереджує розвиток гострої толерантності до опіоїдів та опіоїд-індуковану гіпералгезію за використання наркотичних аналгетиків короткої дії. Його використання в периопераційний період може зменшувати частоту розвитку хронічного больового синдрому. Як засіб монотерапії не використовується. Вводять підшкірно короткими курсами (3–5 днів) [74, 75]. Через зазначені рецептори діють також мепантин і агматин. У доклінічних дослідженнях блокатор ділянок гліцинового рецептора іфенпродил продемонстрував антигіпералгічний ефект при запальному процесі, ураженні нервів і моделюванні пухлин [76, 77]. Як антагоніст AMPA-рецепторів досліджувався терзампаніл, який показав ефективність за гіпералгезії, що викликана капсаїцином, при післяопераційному болю [78].

Усе більш широке застосування як аналгетики знаходять засоби, що діють на *ендогенну канабіноїдну систему*. Найвідомішими фітоканабіноїдами є Δ^9 -тетрагідроканабінол і канабідіол, в яких встановлено протисудомну, антипсихотичну, анксиолітичну, нейропротекторну та снодій-

ну дії [79, 80]. В експериментальних дослідженнях було продемонстровано, що канабіноїди зменшують гіпералгезію та механічну/термічну аллодинію [81, 82].

Ще одним напрямом у лікуванні хронічного болю є використання *десенситизаторів ванілоїдних рецепторів*. Ці рецептори забезпечують зниження рівня деполяризації мембран аксонів, необхідного для генерації потенціалу дії. Одним з препаратів з таким механізмом дії є капсаїцин (алкалоїд пекучого перцю). Він селективно стимулює С-немієлінізовані волокна, які забезпечують вивільнення субстанції Р. Поступове виснаження запасів цієї речовини в терміналях призводить до зменшення ноцицептивної аферентації в ЦНС і десенситизації ванілоїдних рецепторів. [83, 84]. Його місцеве застосування ефективно при лікуванні пекучого та колючого поверхневого болю. Здатністю до десенситизації ванілоїдних рецепторів характеризуються також агоністи серотоніну, клонідин, баклофен (антагоніст ГАМК-В), оскільки перешкоджають вивільненню субстанції Р на пресинаптичному рівні [85].

Цікавим є використання як знеболюючого засобу метаболітного препарату ацетил-Л-карнітину, який має модулюючий вплив на глутамат. Ацетил-1-карнітин-метаботропні рецептори глутамату 2 (mGluR2) експресуються на пресинаптичній мембрані аферентних ноцицептивних волокон у спинному мозку. Вони активуються глутаматом, що виділяється з того самого волокна, на якому вони експресуються (авторецептори), і блокують потенціал-залежні кальцієві канали, зменшуючи подальше вивільнення глутамату через негативний зворотний зв'язок. Їх можна вважати фізіологічним

«гальмом» для контролю активності спинального синапсу. Ацетил-Л-карнітин збільшує експресію цих рецепторів mGluR2. Зазвичай його призначають у комбінації з іншими засобами [86, 87].

Висновок

Отже, клінічна неоднорідність болювого синдрому, а також складність і множинність патофізіологічних механізмів, що лежать в його основі, ускладнюють ефективність фармакотерапії. Серед основних проблем лікування болю можна виділити: недостатню ефективність (проблеми етіотропного лікування, особливості фармакокінетики лікарських засобів (проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр, метаболізм, екскреція і т. п.); наявність побічних ефектів (наприклад, для опіоїдів – лікарська залежність, для НПЗЗ – гастротоксичність та ін.); обмежена персоніфікація лікування; фармакоекономічні проблеми тощо.

Тому уніфікованість лікування різних типів больових синдромів натеper, на жаль, неможлива. Сьогодні, з одного боку, продовжують досліджувати вже добре відомі класи анальгетичних засобів, такі як опіоїди, НПЗЗ, протиепілептичні засоби, інгібітори захоплення амінів та ін., відбувається «модифікація» вже відомих молекул. З іншого боку, активно ведуться пошуки нових молекулярних мішеней знеболюючої дії препаратів, виявляються й уточнюються механізми та шляхи ноцицепції й антиноцицепції, розробляються та впроваджуються гібридні молекули з поліфармацевтичними механізмами дії. Знання механізмів різних типів болю дає підставу для розуміння та розробки сучасного медикаментозного лікування.

1. Foster N. E., Hartvigsen J., Croft P. R. Taking responsibility for the early assessment and treatment of patients with musculoskeletal pain: a review and critical analysis. *Arthritis research & therapy*. 2012. V. 14 (1). P. 205.
2. Non-specific low back pain. F. Balagué, A. F. Mannion, F. Pellisé, C. Cedraschi. *Lancet (London, England)*. 2012. V. 379 (9814). P. 482–491.
3. McGeary D. D., McGeary C. A., Gatchel R. J. A comprehensive review of telehealth for pain management: where we are and the way ahead. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2012. V. 12 (7). P. 570–577.
4. Goldberg D. S., McGee S. J. Pain as a global public health priority. *BMC public health*. 2011. V. 11. P. 770.
5. Pharmaceutical substances: syntheses, patents, applications of the most relevant APIs. A. Kleeemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert. Stuttgart, 2008.
6. Aronson J. K. Meyley's side effects of analgesics and anti-inflammatory drugs. San Diego : Elsevier Science, 2009.
7. Арбух Д. М., Абузарова Г. Р., Алексеев Г. С. Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 1). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017. Т. 14 (3). С. 58–76.
8. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. T. E. Cooper, J. Chen, P. J. Wiffen et al. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. V. 5 (5). P. CD011669.
9. A pharmacogenetics approach to pain management. K. Yoshida, D. Nishizawa, S. Ide et al. *Neuro-psychopharmacology reports*. 2018. V. 38 (1). P. 2–8.
10. Nafziger, A. N., Barkin, R. L. Opioid therapy in acute and chronic pain. *Journal of clinical pharmacology*. 2018. V. 58 (9). P. 1111–1122.
11. Абузарова, Г. Р., Кукушкин, М. Л., Каратеев А. Е. Новые методы фармакотерапии хронической боли. *Consilium Medicum*. 2018. Т. 20 (9). С. 113–117.
12. Transdermal and topical drug administration in the treatment of pain. W. Leppert, M. Malec-Milewska, R. Zajackowska, J. Wordliczek. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2018. V. 23 (3). 681.
13. Transdermal buprenorphine for acute postoperative pain: a systematic review. F. C. Machado, G. C. Neto, L. O. Paiva et al. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*. 2020. V. 70 (4). P. 419–428.
14. Analgesic effects of intranasal butorphanol tartrate administered via a unit-dose device in the dental impaction pain model: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. D. P. Wermeling, G. M. Grant, A. Lee et al. *Clinical therapeutics*. 2005. V. 27 (4). P. 430–440.
15. Non-invasive patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain in the hospital setting. B. Morlion, M. Schäfer, N. Betteridge, E. Kalso. *Current medical research and opinion*. 2018. V. 34 (7). P. 1179–1186.
16. Basic/translational development of forthcoming opioid- and nonopioid-targeted pain therapeutics. N. N. Knezevic, A. Yekkirala, T. L. Yaksh. *Anesthesia and analgesia*. 2017. V. 125 (5). P. 1714–1732.
17. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. B. R. da Costa, S. Reichenbach, N. Keller et al. *Lancet (London, England)*. 2017. V. 390 (10090). P. e21–e33.
18. Bradford W. D., Kleit A. N. Impact of FDA actions, DTCA, and public information on the market for pain medication. *Health economics*. 2015. V. 24(7). P. 859–875.
19. Monteiro B., Steagall P. V. Antiinflammatory drugs. The Veterinary clinics P. North America. *Small animal practice*. 2019. V. 49 (6). P. 993–1011.
20. Gupta A., Bah M. NSAIDs in the treatment of postoperative pain. *Current pain and headache reports*. 2016. V. 20 (11). P. 62.
21. Свістільник Р. В. Сучасні концепції виникнення болю та можливості його подолання в загальній лікарській практиці. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2020. Т. 16 (7). С. 61–69.
22. Chen L., Yang G., Grosser T. Prostanoids and inflammatory pain. *Prostaglandins & other lipid mediators*. 2013. V. 104–105. P. 58–66.
23. Шавловская О. А., Золотовская И. А., Прокофьева Ю. А. Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020. Т. 12 (6). С. 90–95.
24. Prostaglandin-mediated inhibition of serotonin signaling controls the affective component of inflammatory pain. A. K. Singh, J. Zajdel, E. Mirrasekhian et al. *The Journal of clinical investigation*. 2017. V. 127 (4). P. 137020171374.
25. Декскетопрофен в лечении острой боли в спине. Э. Ю. Соловьева, А. Н. Карнеев, А. Н. Иванов, Э. Д. Джутова. *Неврология и психиатрия*. 2012. Т. 5. С. 36–40.
26. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. H. Gaskell, S. Derry, P. J. Wiffen, R. A. Moore. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. V. 5 (5). P. CD007355.
27. Ніконов В. В., Лизогуб К. І., Лизогуб М. В. Застосування декскетопрофену в сучасних підходах до мультимодальної анальгезії. *Медицина невідкладних станів*. 2020. Т. 16 (5). С. 28–32.

28. Xu S., Rouzer C. A., Marnett L. J. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond. *IUBMB life*. 2014. V. 66 (12). P. 803–811.
29. Samuelsson B., Morgenstern R., Jakobsson P. J. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. *Pharmacological reviews*. 2007. V. 59 (3). P. 207–224.
30. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. N. Bhala, J. Emberson, A. Merhi, et al. *Lancet (London, England)*. 2013. V. 382 (9894). P. 769–779.
31. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. M. Schmidt, M. Lamberts, A. M. Olsen et al. *European heart journal*. 2016. V. 37 (13). P. 1015–1023.
32. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochemical pharmacology*. 2020. V. 180. P. 114147.
33. 4-Methyl-2,2-dioxo-1H-2λ6,1-benzothiazine-3-carboxylic acid. Peculiarities of preparation, structure, and biological properties I. V. Ukrainets, G. M. Hamza, A. A. Burian, S. V. Shishkina, N. I. Voloshchuk et al. *Sci. Pharm*. 2018. V. 86, No. 1. P. 9. <https://doi.org/10.3390/scipharm86010009>.
34. Malchenko O. V., Voloshchuk N. I., Pentuk N. O. Investigation of 4-methyl-2,2-dioxo-1H-2λ6,1-benzothiazine-3-carboxamide derivative influence on the biochemical markers of gastric mucosa in rats. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2020. No. 41. P. 36–40. <https://doi.org/10.31393/bba41-2020-06>.]
35. New synthesis, structure and analgesic properties of methyl 1-R-4-methyl-2,2-dioxo-1H-2λ6,1-benzothiazine-3-carboxylates. L. Azotla-Cruz, I. V. Lijanova, I. V. Ukrainets et al. *Scientia pharmaceutica*. 2017. V. 85 (1). P. 2.
36. Role for cyclooxygenase 2 in the development and maintenance of neuropathic pain and spinal glial activation. K. Takeda, S. Sawamura, H. Tamai et al. *Anesthesiology*. 2005. V. 103 (4). P. 837–844.
37. Molecular mechanisms underlying the actions of arachidonic acid-derived prostaglandins on peripheral nociception. J. Yongwoo, Y. Jang, M. Kim, S. W. Hwang. *Journal of neuroinflammation*. 2020. V. 17 (1). P. 30.
38. Мальченко О. В., Волощук Н. І., Грималовська О. В. Експериментальне дослідження механізмів анальгезуючої дії похідного 4-метил-2,2-діоксо-1H-2λ6,1-бензотіазин-3-карбонової кислоти (сполука NI-9) у щурів. *Вісник Вінницького Національного медичного університету імені М. І. Пирогова*. 2021. № 1 (25). С. 12–17. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(1\)-02](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-02).
39. Malchenko O. V., Voloshchuk N. I., Pentiuk N. O. Investigation of 4-methyl-2,2-dioxo-1H-2λ6,1-benzothiazine-3-carboxamide derivative influence on the biochemical markers of gastric mucosa in rats. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2020. V. 41. P. 36–40.
40. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory meloxicam on stomach, kidney, and liver of rats. D. Burukoglu, C. Baycu, F. Taplamacioglu et al. *Toxicology and industrial health*. 2016. V. 32 (6). P. 980–986.
41. Celecoxib for rheumatoid arthritis. M. Fidahic, A. Jelicic Kadic, M. Radic, L. Puljak. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. V. 6 (6). P. CD012095.
42. First evidence of the conversion of paracetamol to AM404 in human cerebrospinal fluid. C. V. Sharma, J. H. Long, S. Shah et al. *Journal of pain research*. 2017. V. 10. P. 2703–2709.
43. Послеоперационное обезболивание. А. М. Овечкин, А. Ж. Баялиева, А. А. Ежевская и др. *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2019. Т. 4. С. 9–33.
44. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. T. Kotter, B. R. da Costa, M. Fassler et al. *PLoS one*. 2015. V. 10 (4). P. e0122918.
45. Jasińska A., Maślanka T., Jaroszewski J. J. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish journal of veterinary sciences*. 2014. V. 17 (1). P. 207–214.
46. Safety considerations in the use of ketorolac for postoperative pain. B. Maslin, L. Lipana, B. Roth et al. *Current drug safety*. 2017. V. 12 (1). P. 67–73.
47. Ruel H., Steagall P. V. Adjuvant analgesics in acute pain management. The Veterinary clinics of North America. *Small animal practice*. 2019. V. 49 (6). P. 1127–1141.
48. Schwan J., Sclafani J., Tawfik V. L. Chronic pain management in the elderly. *Anesthesiology clinics*. 2019, V. 37 (3). P. 547–560.
49. Modulation of pain transmission by G-protein-coupled receptors. H. L. Pan, Z. Z. Wu, H. Y. Zhou et al. *Pharmacology & therapeutics*. 2008. V. 117 (1). P. 141–161.
50. A dual noradrenergic mechanism for the relief of neuropathic allodynia by the antidepressant drugs duloxetine and amitriptyline. M. Kremer, I. Yalcin, Y. Goumon et al. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2018. V. 38 (46). P. 9934–9954.
51. Liu W. Q., Kanungo A., Toth C. Equivalency of tricyclic antidepressants in open-label neuropathic pain study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2014. V. 129 (2). P. 132–141.

-
52. Repeated administration of duloxetine suppresses neuropathic pain by accumulating effects of nor-adrenaline in the spinal cord. S. Ito, T. Suto, S. Saito, H. Obata. *Anesthesia and analgesia*. 2018. V. 126 (1). P. 298–307.
 53. Hayashida, K. I., Obata, H. Strategies to treat chronic pain and strengthen impaired descending noradrenergic inhibitory system. *International journal of molecular sciences*. 2019. V. 20 (4). P. 822.
 54. Гордеев С. А., Турбина Л. Г., Зусьман А. А. Нейропатическая боль (клиника, патофизиология, лечение). *Клиническая неврология*. 2010. Т. 4. С. 37–43.
 55. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. P. J. Wiffen, S. Derry, R. A. Moore, E. A. Kalso. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014 (4). P. CD005451.
 56. Di Stefano G., Truini A., Cruccu G. Current and innovative pharmacological options to treat typical and atypical trigeminal neuralgia. *Drugs*. 2018. V. 78 (14). P. 1433–1442.
 57. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: mechanistic insights. M. Kremer, E. Salvat, A. Muller et al. *Neuroscience*. 2016. V. 338. P. 183–206.
 58. Pregabalin and gabapentin for pain. S. Mathieson, C. C. Lin, M. Underwood, S. Eldabe. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2020. V. 369. P. m1315.
 59. Effect of gabapentin vs pregabalin on pain intensity in adults with chronic sciatica: a randomized clinical trial. K. Robertson, L. Marshman, D. Plummer, E. Downs. *JAMA neurology*. 2019. V. 76 (1). P. 28–34.
 60. Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among patients undergoing breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. A. S. Rai, J. S. Khan, J. Dhaliwal et al. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2017. V. 70 (10). P. 1317–1328.
 61. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. I. J. Onakpoya, E. T. Thomas, J. J. Lee et al. *BMJ open*. 2019. V. 9 (1). P. e023600.
 62. Deeks E. D. Mirogabalin: first global approval. *Drugs*. 2019. V. 79 (4). P. 463–468.
 63. Mirogabalin – a novel selective ligand for the $\alpha 2\delta$ calcium channel subunit. R. Zajackowska, J. Mika, W. Leppert et al. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2021. V. 14 (2). P. 112.
 64. Головенко М. Я. Пропоксазепам – новаторський анальгетичний засіб, що гальмує гострий та хронічний біль і має полімодальний механізм дії. *Вісник НАН України*. 2021. № 4, С. 76–90. <https://doi.org/10.15407/vsn2021.04.07>.
 65. Oral clonidine pretreatment prior to venous cannulation. D. L. Hall, E. Rezvan, D. N. Tatakis, J. D. Walters. *Anesthesia progress*. 2006. V. 53 (2). P. 34–42.
 66. Pharmacological management of adults with chronic non-cancer pain in general practice. C. Bonezzi, D. Fornasari, C. Cricelli et al. *Pain and therapy*. 2020. V. 9 (Suppl 1). P. 17–28.
 67. Kimura M., Saito S., Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neuroscience letters*. 2012. V. 529 (1). P. 70–74.
 68. Intramuscular dexmedetomidine: an effective route of sedation preserves background activity for pediatric electroencephalograms. K. P. Mason, N. Lubisch, F. Robinson et al. *The Journal of pediatrics*. 2012. P. 161 (5). P. 927–932.
 69. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. A. Le Bot, D. Michelet, J. Hilly, et al. *Minerva anesthesiologica*. 2015. V. 81 (10). P. 1105–1117.
 70. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. A. Davy, J. Fessler, M. Fischler, M. LE Guen. *Minerva anesthesiologica*. 2017. V. 83 (12). P. 1294–1308.
 71. Pain relief with lidocaine 5 % patch in localized peripheral neuropathic pain in relation to pain phenotype: a randomised, double-blind, and placebo-controlled, phenotype panel study. D. T. Demant, K. Lund, N. B. Finnerup et al. *Pain*. 2015. V. 156 (11). P. 2234–2244.
 72. Cohen S. P., Mao J. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2003. V. 47 (7). P. 910–911.
 73. Efficacy of local infiltration analgesia with ropivacaine for postoperative pain management in cervical laminoplasty: a retrospective study. K. Li, H. Li, D. Luo et al. *Scientific reports*. 2020. V. 10 (1). P. 4217.
 74. Preventive analgesia by local anesthetics: the reduction of postoperative pain by peripheral nerve blocks and intravenous drugs. A. Barreveld, J. Witte, H. Chahal et al. *Anesthesia and analgesia*. 2013. V. 116 (5). P. 1141–1161.
 75. Wu L., Huang X., Sun L. The efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on improving the postoperative pain intensity and satisfaction after remifentanyl-based anesthesia in adults: a meta-analysis. *Journal of clinical anesthesia*. 2015. V. 27 (4). P. 311–324.
 76. Yaksh T. L., Schwarcz R., Snodgrass H. R. Characterization of the effects of l-4-chlorokynurenine on nociception in rodents. *The journal of pain*. 2017. V. 18 (10). P. 1184–1196.
-

77. N-methyl-D-aspartate receptors in the prefrontal cortex are critical for the maintenance of neuro-pathic pain. P. Medeiros, S. E. Negrini-Ferrari, E. Palazzo et al. *Neurochemical research*. 2019. V. 44 (9). P. 2068–2080.
78. Suppression of stretch reflex activity after spinal or systemic treatment with AMPA receptor antagonist NGX424 in rats with developed baclofen tolerance. M. Oshiro, M. P. Hefferan, O. Kakinohana et al. *British journal of pharmacology*. 2010. V. 161 (5). P. 976–985.
79. Iffland K., Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis and cannabinoid research*. 2017. V. 2 (1). P. 139–154.
80. Translational investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): toward a new age. J. A. Crippa, F. S. Guimarães, A. C. Campos, A. W. Zuard. *Frontiers in immunology*. 2018. V. 9. P. 2009.
81. Casey S. L., Atwal N., Vaughan C. W. Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain*. 2017. V. 158 (12). P. 2452–2460.
82. Cannabidiol modulation of antinociceptive tolerance to Δ^9 -tetrahydrocannabinol. N. Z. Greene, J. L. Wiley, Z. Yu et al. *Psychopharmacology*. 2018. V. 235 (11). P. 3289–3302.
83. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. M. Backonja, M. S. Wallace, E. R. Blonsky et al. *The Lancet. Neurology*. 2008. V. 7 (12). P. 1106–1112.
84. Burness C. B., McCormack P. L. Capsaicin 8 % patch: a review in peripheral neuropathic pain. *Drugs*. 2016. V. 76 (1). P. 123–134.
85. Effects of spinal cord stimulation on cortical excitability in patients with chronic neuropathic pain: a pilot study. J. R. Schlaier, P. Eichhammer, B. Langguth, et al. *European journal of pain (London, England)*. 2007. V. 11 (8). P. 863–868.
86. Group II metabotropic glutamate receptors: role in pain mechanisms and pain modulation. M. Mazzitelli, E. Palazzo, S. Maione, V. Neugebauer. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2018. V. 11. P. 383.
87. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. G. Di Stefano, A. Di Lionardo, E. Galosi et al. *Journal of pain research*. 2019. V. 12. P. 1341–1351.

Н. І. Волощук, О. М. Денисюк, О. С. Пашинська, С. Я. Волощук, А. О. Іваниця **Сучасні уявлення про формування больового синдрому та підходи до його** **ефективної фармакологічної корекції. Частина 2**

У статті наведено аналіз літератури, яка присвячена лікуванню больового синдрому, вказані основні класи знеболюючих лікарських засобів, доречність їхнього використання за різних видів болю та ступеня його вираженості.

До основних класів знеболюючих лікарських засобів відносяться наркотичні (опіоїдні) анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби та ненаркотичні анальгетики, а також допоміжні (ад'ювантні) лікарські препарати (антидепресанти, протисудомні, місцеві анестетики, агоністи центральних α -адренорецепторів, нейролептики, снодійні). Усе більш широке застосування як анальгетики знаходять засоби, що діють на ендогенну канабіноїдну систему, і десенситизатори ванілоїдних рецепторів.

Клінічна неоднорідність больового синдрому, складність і множинність патофізіологічних механізмів, що лежать в його основі, унеможливають уніфікованість лікування різних типів больового синдрому. Сьогодні, з одного боку, продовжують досліджувати вже добре відомі класи анальгетичних засобів, відбувається «модифікація» вже відомих молекул. З іншого боку, активно ведуться пошуки нових молекулярних мішеней знеболюючої дії препаратів, виявляються й уточнюються механізми та шляхи ноцицепції й антиноцицепції, розробляються та впроваджуються гібридні молекули з поліфармацевтичними механізмами дії.

Ключові слова: анальгезуючі лікарські засоби, больовий синдром, фармакотерапія, опіоїдні та неопіоїдні анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби, ад'ювантна терапія

Н. І. Voloshchuk, O. M. Denisyuk, O. S. Pashynska, S. Ya. Voloshchuk, **A. O. Ivanytsia**

Modern ideas about pain syndrome formation and approaches to its effective pharmacological control. Part 2

The article provides an analysis of the literature devoted to the treatment of pain syndrome, indicates the main classes of pain-relieving drugs, the appropriateness of their use for various types of pain and the degree of its severity.

The main classes of analgesic drugs include narcotic (opioid) analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and non-narcotic analgesics, as well as auxiliary (adjuvant) drugs (antidepressants, local anesthetics, agonists of central α -adrenoceptors, neuroleptics, anxiolytics, hypnotics). Agents that act on the endogenous cannabinoid system and desensitizers of vanilloid receptors are increasingly being used as analgesics.

The clinical heterogeneity of the pain syndrome, the complexity and multiplicity of their pathophysiological mechanisms underlying make it impossible to standardize the treatment of different types of pain

syndrome. Today, on the one hand, well-known classes of analgesics continue to be researched, «modification» of already known molecules is taking place. On the other hand, new molecular targets for the analgesic effect of drugs are being actively searched for, the mechanisms and pathways of nociception and antinociception are being discovered and clarified, and hybrid molecules with polypharmaceutical mechanisms of action are being developed and implemented.

Key words: analgesic drugs, pain syndrome, pharmacotherapy, opioid and non-opioid analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, adjuvant therapy

ORCID ID авторів:

Волощук Н. І. (ORCID ID 0000-0002-0166-9676);

Денисюк О. М. (ORCID ID 0000-0002-0698-6945);

Пашинська О. С. (ORCID ID 0000-0001-5485-9898);

Іваниця А. О. (ORCID ID 0000-0002-4115-9638).

Надійшла: 25 травня 2023 р.

Прийнята до друку: 27 червня 2023 р.

Контактна особа: Волощук Наталія Іванівна, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця. Тел.: + 38 0 432 55 39 10. Електронна пошта: voloshchuknatali@gmail.com