Jour al of
Cli ical Medici e

Вплив коморбідного хронічного болю на фармакотерапію ветеранів з посттравматичним стресовим розладом

Алессандра Пратт[1], Кетрін Хадландсміт[1, 2, 3], Мішель Менгелінг[1, 2, 4], Емілі В. К. Томас[2, 5], Келлі Міллфл, Соня В. Норман[6, 7], та Брайан К. Лунд[1, 2, 8].

[1] Центр досліджень та оцінки доступу й надання послуг (CADRE), Система охорони здоров'я Айова-Сіті,601 Highway 6 West, 42, Айова-Сіті, штат Айова, 52246, США.
[2] Управління охорони здоров'я у сільській місцевості (ORH), Ресурсний центр охорони здоров'я ветеранів у сільській місцевості Айова-Сіті (VRHRC-IC), Система охорони здоров'я штату Айова, 601 Highway 6 West, Айова-Сіті, штат Айова, США, 52246.
[3] Кафедра анестезії, Медичний коледж Карвера Університету штату Айова, 200 HawkinsDrive, Айова-Сіті, штат Айова США, 52242.
[4] Кафедра внутрішньої медицини, Медичний коледж Карвера Університету штату Айова, 200 Hawkins Drive, Айова-Сіті, штат Айова, США, 52242.
[5] Кафедра психології та наук про мозок, Коледж вільних мистецтв та наук Університету штату Айова, 340 Iowa Ave, Айова-Сіті, штат Айова, 52246, США.
[6] Національний центр ПТСР, 215 North Main Street, White River Junction, штат Вермонт, 05009, США.
[7] Кафедра психіатрії, Медична школа Каліфорнійського університету в Сан-Дієго, 9500 Gilman Drive, Ла-Хойя, штат Каліфорнія, 92093, США.
[8] Кафедра біостатистики, Коледж громадського здоров'я Університету штату Айова, 145 N Riverside Drive, Айова-Сіті, штат Айова, США, 52242.
* Кореспонденція: *alessandra.pratt@va.gov*; *тел.: +l-(319)-338-0581 (вн. 63-7661).*

Анотація: Мета: Відомо, що хронічний біль може погіршити симптоматику посттравматичного стресового розладу (скор. – ПТСР) та підвищити ризик призначення численних препаратів, що діють на центральну нервову систему (скор. - ЦНС). Тож основна мета поточного дослідження - визначити вплив хронічного болю на кількість препаратів, що впливають на ЦНС, включаючи психіатричні препарати, а також частоту їх зміни. Методи: В дослідженні були використані Аамініструативні дані Управління у справах ветеранів (скор. - УСВ) для ідентифікації ветеранів з ПТСР (N = 637 428), які мали хронічний біль (50,3%), та які не мали такого болю (49,7%), у 2020 році. Результати: Результати включали кількість змін у психіатричних препаратах та кількість призначених препаратів, що впливають безпосередньо на ЦНС, протягом одного року спостереження. Доведено: кількість змін психіатричних препаратів була значно вищою у пацієнтів з хронічним болем (середнє значення (M) = 1,8) порівняно з тими, хто не мав хронічного болю (M = 1,6) (Z = 38,4, p < 0,001). А середня кількість одночасного прийому препаратів, що впливають безпосередньо на ЦНС, також була значно вищою для пацієнтів з хронічним болем (M = 2,7) порівняно з пацієнтами без такого болю (M = 2,0) (Z = 179,7, p < 0,001). Ці відмінності збереглися після поправки на фактори, що заважають дослідженню, за допомогою негативної біноміальної регресії. Висновки: Ветерани з коморбідним хронічним болем і ПТСР дійсно мають підвищений ризик більшої кількості змін медикаментозного лікування та отримання політерапії, що впливає на центральну нервову систему.

Ключові слова: ПТСР; хронічний біль; фармакоепідеміологія; ветерани.

1. Вступ

Медично-науковому співтовариству, яке безпосередньо займається цією проблематикою, добре відомо, що коморбідні (властивість захворювань «співіснувати» у людині одночасно) посттравматичний стресовий розлад (скор. - ПТСР) та хронічний біль є доволі поширеними явищами серед ветеранів [1-3]. Хронічний біль може посилювати симптоми посттравматичного стресового розладу та ускладнювати лікування, що призводить до більшого використання медичних послуг, а це, в свою чергу, може бути викликано гіршою реакцією на лікування болю [4-7]. Не секрет, що ветерани з коморбідним хронічним болем і ПТСР часто повідомляють про нижчу якість свого життя і гірші больові та психологічні наслідки, ніж ті, хто не має супутніхрозладів [8-10]. Зокрема, ветерани з посттравматичним стресовим розладом та супутнім хронічним болем мають підвищену інтенсивність або тяжкість болю, можуть мати пов'язану з ним непрацездатність, катастрофізацію болю та

збільшення виразності депресивних і тривожних симптомів [11-16]. Хронічний біль також може призвести до більшої нестабільності психіатричних симптомів у ветеранів з ПТСР [9,10]. Як наслідок, коморбідні хронічний біль і ПТСР можуть призвести до накопичення великої кількості препаратів для лікування цих станів [17]. Зокрема, важкі симптоми посттравматичного стресу, посилені хронічним болем, можуть вимагати більш частої зміни психотропних препаратів з плином часу. Однак,в той же час, не було чітко й аргументовано доведено, чи отримують пацієнти з коморбідним хронічним болем і ПТСР більше препаратів для лікування ЦНС, або вони частіше змінюють психотропні препарати, ніж ті пацієнти, що мають ПТСР, але не мають супутнього хронічного болю.

Отже, ізольоване лікування ПТСР і хронічного болю, зрозуміло, може призвести до призначення кількох одночасних препаратів, що діють на центральну нервову систему[17,18]. В свою чергу, політерапія препаратами, що впливають на ЦНС, може збільшити ризик смертності від передозування, суїцидальної поведінки та ненавмисної смерті [19]. Інші ефекти політерапії можуть також включати: збільшення витрат на охорону здоров'я, побічні ефекти, лікарські взаємодії, недотримання режиму прийому ліків, індивідуальне функціональне зниження, когнітивні порушення, падіння, нетримання сечі, та зміна харчового статусу [20-22].

Політерапія серед ветеранів з коморбідним ПТСР та хронічним болем може бути результатом адитивного ефекту декількох станів, або на неї можуть впливати підвищені труднощі в управлінні психіатричними симптомами за наявності коморбідного хронічного болю.

Саме тому це дослідження має на меті ретельно вивчити вплив коморбідного хронічного болю на ветеранів з ПТСР. Досягати поставлених цілей будемо через моделі призначення психофармакологічних препаратів. Зокрема, нам потрібно: (1) визначити вплив хронічного болю на низку змін психіатричних препаратів у часі (як показник нестабільності лікування) серед ветеранів з посттравматичним стресовим розладом, та (2) визначити вплив коморбідного хронічного болю на ризик одночасного призначення кількох препаратів, що діють на центральну нервову систему ветеранів з ПТСР. Ми припустили, що ветерани з хронічним болем частіше змінюють психіатричні препарати з плином часу й приймають більшу кількість препаратів, що діють на ЦНС одночасно.

2.Методи

2.1.*Джерела даних*

Для цього дослідження були використані адміністративні дані Національного управління у справах ветеранів (скор. – УСВ) з корпоративного сховища даних УСВ. Наявність психічних розладів та інших супутніх захворювань визначали за допомогою кодів Міжнародної класифікації хвороб (скор. - МКХ), отриманих під час стаціонарного та амбулаторного лікування пацієнтів, що потрапили до вибірки. Експозицію до лікарських засобів оцінювали за даними амбулаторного відпуску лікарських засобів. Маємо також уточнити: поточне дослідження – це проєкт з поліпшення якості, що підтримується операціями, і місцева Інституційна наглядова рада, згідно існуючих умов, визначила його таким, що не є дослідженням за участю людини.

2.2.*Пацієнти*

Під час стаціонарного та амбулаторного лікування ветеранів з ПТСР ідентифікували за кодами МКХ-9 та МКХ-10 (309.81 та F43.1X, відповідно). Пацієнти повинні були мати принаймні одну госпіталізацію в стаціонар з діагнозом посттравматичного стресового розладу протягом 2020-го року, або принаймні один амбулаторний контакт з діагнозом ПТСР протягом цього ж року та другий контакт з діагнозом ПТСР протягом останніх 730-ти днів [23,24].

2.3.*Результати*

Дослідниками оцінювався вплив двох груп лікарських засобів. По-перше, це лікарські засоби, що безпосередньо впливають на ЦНС, які були визначені за допомогою класифікації лікарських засобів УСВ, що було позначено у дослідженнях Коллетт з колегами [17,19]. По-друге, було досліджено підгрупу цих препаратів, які зазвичай застосовуються за психіатричними показаннями, і яка була обмежена лише антидепресантами, антипсихотиками, протисудомними засобами, бензодіазепінами, снодійними препаратами групи Z, стимуляторами та літієм (Додаткова таблиця SI). Наголосимо, що три конкретні препарати з цих класів - габапентин, топірамат і дулоксетин – не були взяті до уваги й, звісно, не розглядалися в підгрупі психіатричних препаратів, оскільки ці засоби зазвичай використовуються для лікування болю.

Медикаментозний вплив препаратів, взятих до уваги дослідниками, оцінювали протягом календарного 2021-го року, тобто - наступного року після відбору пацієнтів, аби переконатися, що діагнози ПТСР і хронічного болю передували результату. Показником результату для Цілі 1 була кількість змін у призначенні психіатричних препаратів протягом року спостереження. Це оцінювалося шляхом визначення того, які саме психіатричні препарати були активними в перший день року спостереження, а які були активними в останній день періоду спостереження, а також визначалися інші психіатричні препарати, призначені протягом цього періоду. Препарати, що були присутні в базовій схемі, але не входили до схеми подальшого спостереження, вважалися припиненими, і зараховувалися, як одна зміна. І навпаки, препарати, присутні в схемі подальшого

спостереження, але яких не було в базовій схемі, вважалися новими препаратами, і теж зараховувалися, як одна зміна. Стосовно препаратів, які видавалися протягом року, але не були присутні в обох схемах, то вони вважалися такими, що були розпочаті, а потім припинені, і зараховувалися, як дві зміни. Показником результату для Цілі 2 була максимальна кількість препаратів, що діють безпосередньо на центральну нервову систему, які приймалися одночасно в будь-який момент протягом року спостереження за раніше встановленою методологією [17]. Підкреслимо, що обидва показники результату ґрунтувалися виключно на лонгітюдних історіях призначень, де ліки вважалися активними в будь-який день протягом цього періоду на основі методології кабінетного постачання [17,25]. Коротко кажучи, застосований нами підхід оцінював денний запас лікарських засобів для кожного календарного дня протягом визначеного часового інтервалу, але з поправкою на перенесення надлишкового запасу для дострокового поповнення та допустимого недотримання режиму прийому.

2.4. *Аналіз*

Необхідно було визначити, чи пов'язана наявність або відсутність хронічного болю з двома клінічно значущими показниками медикаментозного впливу, включаючи: (1) кількість змін психіатричних препаратів та (2) максимальну кількість одночасного прийому препаратів, що діють на ЦНС, протягом одного року спостереження. Оскільки обидва показники результату були дискретними, з низькою частотою, і не мали нормального розподілу, тому біваріантні асоціації з хронічним болем були досліджені за допомогою непараметричного критерію рангової суми Вілкоксона. Хронічний біль ми ідентифікували за допомогою критеріїв Tian [26], модифікованих з урахуванням кодів МКХ-10 [27]. Щоб відповідати цим критеріям хронічного болю, пацієнти повинні були мати один з наступних трьох показників: два амбулаторних звернення з інтервалом у 30 днів з діагнозом, який, ймовірно, вказує на хронічний біль; щонайменше одне звернення з діагнозом, який, ймовірно, також вказує на хронічний біль,і щонайменше дві числові оцінки болю за шкалою 4, або ж тривале вживання опіоїдів (більше 90 днів) [26-28].

В процесі цього аналізу була використана негативна біноміальна регресія для коригування взаємозв'язку між хронічним болем та результатом щодо потенційних перешкод, в тому числі: демографічних показників, медичної коморбідності з використанням індексу Чарлсона [29], дихотомічного показника для будь-якої стаціонарної госпіталізації протягом 2020-го року, та психіатричних супутніх захворювань [30]. Регресійні моделі, що включають підрахунок змін у прийомі психіатричних препаратів, були додатково скориговані на кількість психіатричних препаратів на вихідному рівні, та на наявність опіоїдів або інших знеболювальних препаратів на вихідному рівні. До речі, ці змінні не були задіяні в моделях, що включають кількість одночасного прийому препаратів, що діють на ЦНС, оскільки вони й так є невід'ємною частиною показника результату. Що стосується аналізу чутливості, він був проведений з використанням тих самих критеріїв відбору пацієнтів та визначень результатів, але застосованих до ветеранів з посттравматичним стресовим розладом протягом 2012-го календарного року. Мета аналізу чутливості полягала у визначенні того, чи були будь-які взаємозв'язки, виявлені в первинному аналізі, достатньо стабільними з плином часу, та чи змінилися вони разом з відомими змінами в структурі призначень ПТСР за цей період, наприклад, зі зменшенням призначень опіоїдів і бензодіазепінів [31,32].

3.**Результати**

3.1.*Відбір* пацієнтів

Отже, у 2020-му році загалом 637 428 ветеранів отримали медичну допомогу з приводу стресового розладу, з яких трохи більше половини - 50,3% (n = 320 932) - відповідали критеріям хронічного болю. Треба зазначити, що ветерани з ПТСР і хронічним болем частіше були старшого віку, а за статтю і расою – більше жінки та афроамериканці - порівняно з тими, хто не мав хронічного болю (див. Таблицю 1). Ветерани з хронічним болем також демонстрували вищі показники всіх досліджуваних психіатричних супутніх захворювань, включаючи депресивний розлад, розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, а також тривожний, біполярний та психотичний розлади. Пацієнтам, що мали хронічний біль, також частіше призначали антидепресанти, опіоїдні анальгетики, протисудомні препарати, бензодіазепіни, антипсихотики, седативні снодійні та засоби від мігрені.

3.2.*Зміни в медикаментозному лікуванні*

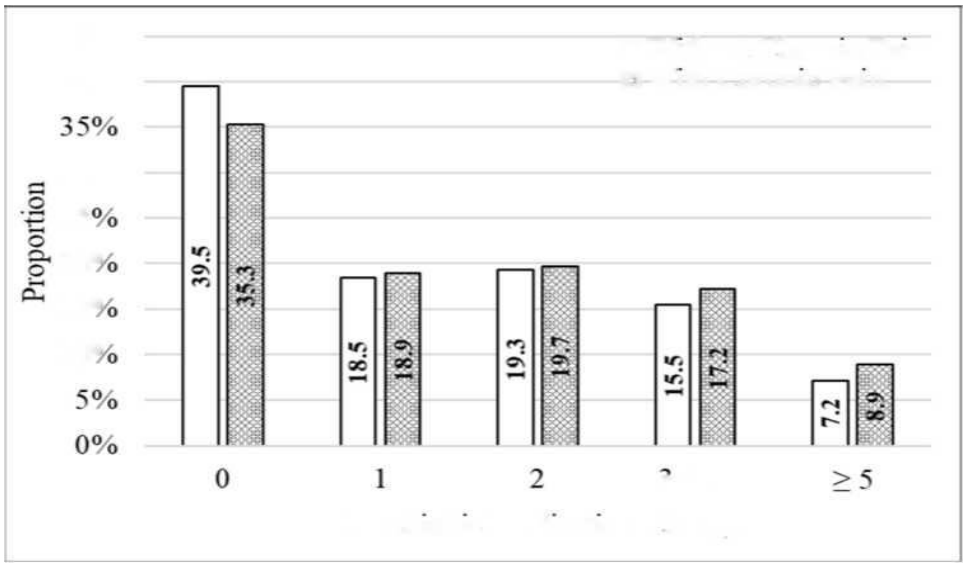
На основі даних, отриманих в ході аналізу, було доведено, що за період з 1-го січня 2021-го року по 31-е грудня цього ж року кількість змін у психіатричних препаратах була значно вищою для тих пацієнтів, хто мав хронічний біль (середнє значення (M) = 1,8, стандартне відхилення (SD) = 2,0), порівняно з тими, хто не мав такого болю (M = 1,6, SD = 1,9) (Z = 38,4, p < 0,001). Цей зв'язок також спостерігався й в аналізі чутливості 2012-го року, де у ветеранів з хронічним болем (M = 2,3, SD = 2,4) середня кількість змін була вищою, ніж у «безболісних» ветеранів (M = 1,9, SD = 2,2) (Z = 58,0, p < 0,001). Загалом, 8,9% ветеранів з хронічним болем мали дві або більше змін у призначенні психіатричних препаратів порівняно з 7,2% без хронічного болю, а 26,1% ветеранів з хронічним болем мали три або більше змін порівняно з 22,7% « безболісних» пацієнтів (див. - Діагр. 1).

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів ветеранів з ПТСР.

Характеристика	З хронічним болем N = 320,932	Без хронічного болю N = 316,496
Вік		
менше 40 років	62,852 (19.6)	89,546 (28.3)
40-54	91,443 (28.5)	83,688 (26.4)
55-64	58,891 (18.4)	39,759 (12.6)
65+	107,746 (33.6)	103,503 (32.7)
Стать		
Чоловіки	265,065 (82.6)	272,656 (86.2)
Жінки	55,867 (17.4)	43,840 (13.9)
Раса		
Білі	188,072 (58.6)	196,678 (62.1)
Чорношкірі або афроамериканці	81,746 (25.5)	68,310 (21.6)
Інша або невідома	51,114 (l5.9)	51,508 (16.3)
Місце проживання пацієнта		
Місто	263,315 (82.1)	258,079 (81.5)
Сільська місцевість	57,617 (17.9)	58,417 (18.5)
Супутні захворювання		
Депресивний розлад	208,662 (65.0)	179,329 (56.7)
Розлад від вживання	78,613 (24.5)	75,380 (23.8)
Тривожний розлад	46,731 (14.6)	40,999 (13.0)
Біполярний розлад	25,609 (8.0)	23,012 (7.3)
Психотичний розлад	12,640 (3.9)	11,664 (3.4)
Тип препаратів для ЦНС		
Антидепресанти	202,008 (62.9)	183,241 (57.9)
Протисудомні препарати	78,788 (24.6)	43,713 (13.8)
Антипсихотичні засоби	38,937 (12.1)	33,547 (10.6)
Опіоїдні анальгетики	32,856 (10.2)	2,552 (0.8)
Седативні снодійні засоби	33,852 (10.6)	26,095 (8.2)
Бензодіазепіни	18,725 (5.8)	15,404 (4.9)
Антимігренозні засоби	11,776 (3.7)	2,843 (0.9)
Стимулятори	8,883 (2.8)	10,007 (3.2)
Засоби проти хвороби Паркінсона	8,114 (2.5)	3,647 (1.2)
Солі літію	2,737 (0.9)	2,628 (0.8)
Неопіоїдні анальгетики	1,257 (0.4)	289 (0.1)
Засоби проти запаморочення	1,179 (0.4)	472 (0.2)
Інші препарати, що діють на ЦНС	14,569 (0.9)	5,334 (1.7)
Будь-яка стаціонарна госпіталізація протягом 2020 року		
Так	44,517 (13.9)	18,806 (5.9)
Ні	276,415 (86.1)	297,690 (94.1)

Скорочення: ЦНС – центральна нервова система; ПТСР – посттравматичний стресовий розлад.

Надалі була використана негативна біноміальна регресія (ВРР) для визначення того, чи зберігається зв'язок між хронічним болем і кількістю змін психіатричних препаратів після коригування на потенційні перешкоджаючі фактори. Нескориговане значення ВРР становило - 1,12 (95% ДІ: 1,11, 1,12), це вказує на те, що хронічний біль був пов'язаний з 12-відсотковим підвищенням ризику однієї додаткової зміни психіатричних препаратів, тобто - на 12% більше шансів мати одну зміну, ніж нуль (відсутність) змін, на 12% більше шансів мати дві зміни порівняно з однією зміною й так далі. Виявлено, що після коригування важливих ускладнюючих факторів, включаючи демографічні показники та психіатричну супутню патологію, зв'язок між хронічним болем та кількістю змін психіатричних препаратів залишився доволі значущим, а оцінка точки ВРР не змінилася порівняно з нескоригованою моделлю (aIRR = 1,11; 95% ДІ: 1,10,1,11; див. Таблицю 2).



Діаграма 1. Розподіл кількості змін препаратів для лікування ЦНС, які отримували ветерани з ПТСР, з хронічним болем та без нього, протягом 2021-го року.

Треба відзначити, хоча й це не було основною метою аналізу, проте було виявлено, що деякі коваріативні параметри моделі значною мірою пов'язані з підвищеним ризиком зміни психіатричних препаратів, зокрема, це стосується жіночої статі, чорношкірої або афроамериканської рас, індексу коморбідності Чарлсона, нещодавньої госпіталізації в стаціонар та наявності будь-яких досліджених психіатричних супутніх захворювань. І навпаки, коваріати, пов'язані зі зниженням ризику зміни психіатричних препаратів, включали такі параметри, як більш старший вік, проживання в сільській місцевості та наявність принаймні одного психіатричного препарату на початковому етапі. До речі, зв'язок між хронічним болем і підвищеним ризиком зміни психіатричних препаратів також спостерігався в аналізі чутливості 2012-го року (aIRR = 1,16; 95% ДІ: 1,15,1,17; Додаткова таблиця S2).

3.3. *Політерапія центральної нервової системи*

Згідно даних аналізу, кількість одночасних препаратів, що впливають на ЦНС, отриманих протягом періоду спостереження з 1-го січня 2021-го року по 31-е грудня 2021-го року, становила M = 2,7 (SD = 1,6) для ветеранів з хронічним болем порівняно з показниками M = 2,0 (SD = 1,3) для тих, хто не мав цьоого болю (Z = 179,7, p < 0,001). Безумовно, 12,9% ветеранів з хронічним болем та посттравматичним стресовим розладом приймали п'ять або більше одночасних препаратів для лікування ЦНС порівняно з 4,3% пацієнтів без хронічного болю (див. - Мал. 2). Відмінності також були виявлені при одночасному прийомі й чотирьох препаратів (15,3% - з хронічним болем проти 8,6% - без нього), й трьох (23,4% - з хронічним болем і 19,4% - без болю). Загалом, 51,6% ветеранів з хронічним болем одночасно приймали три або більше препаратів, що діють на ЦНС, порівняно з 32% ветеранів, які не мали хронічного болю.

Таблиця 2. Клінічні характеристики, пов'язані з кількістю змін психіатричних препаратів у вигляді дискретного підрахунку.

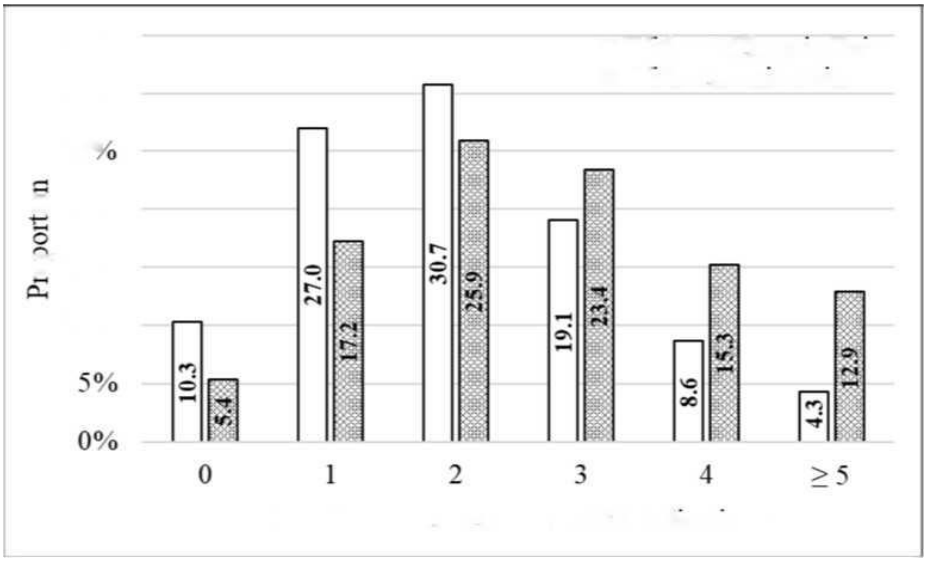
Характеристика	Багатовимірна негативна біноміальна регресія aIRR (95% Cl)
Хронічний біль	
Не діагностований	Показник
Діагностований	1.11 (1.10, 1.11)
Вік	
менше 40 років	Показник
40-54	0.94 (0.93, 0.94)
55-64	0.84 (0.83, 0.84)
65+	0.67 (0.67, 0.68)
Стать	
Чоловіки	Показник
Жінки	1.14 (1.13, 1.15)
Раса	
Білі	Показник
Чорні або афроамериканці	1.07 (1.06, 1.08)
інша	1.03 (l.02, 1.04)
Місце проживання пацієнта	
Місто	Показник
Сільська місцевість	0.96 (0.95, 0.97)
Індекс коморбідності Чарлсона	
За пункт	0.99 (0.99, 0.99)
Стаціонарна госпіталізація	
Ні	Показник
Так	1.19 (1.17, 1.20)
Психіатричні препарати	
0	Показник
1	0.77 (0.77, 0.78)
2	0.78 (0.77, 0.78)
3	0.83 (0.82, 0.84)
Супутні захворювання	
Депресивний розлад	1.16 (1.16, 1.17)
Розлад від вживання психоактивних речовин	1.11 (l.l0, 1.12)
Тривожний розлад	1.17 (l.l5, 1.17)
Психотичний розлад	1.27 (1.25, 1.29)
Біполярний розлад	1.33 (l.31, 1.34)
Наявність знеболювальних препаратів на початковому рівні	
Відсутність знеболювальних препаратів	Показник
Опіоїдні препарати	0.97 (0.95, 0.98)
Неопіоїдні знеболювальні	0.98 (0.97, 0.99)

Скорочення: aIRR - скориговане співвідношення частот захворюваності; Cl - довірчий інтервал (ДІ).

Треба відзначити, хоча й це не було основною метою аналізу, проте було виявлено, що деякі коваріативні параметри моделі значною мірою пов'язані з підвищеним ризиком зміни психіатричних препаратів, зокрема, це стосується жіночої статі, чорношкірої або афроамериканської рас, індексу коморбідності Чарлсона, нещодавньої госпіталізації в стаціонар та наявності будь-яких досліджених психіатричних супутніх захворювань. І навпаки, коваріати, пов'язані зі зниженням ризику зміни психіатричних препаратів, включали такі параметри, як більш старший вік, проживання в сільській місцевості та наявність принаймні одного психіатричного препарату на початковому етапі. До речі, зв'язок між хронічним болем і підвищеним ризиком зміни психіатричних препаратів також спостерігався в аналізі чутливості 2012-го року (aIRR = 1,16; 95% ДІ: 1,15,1,17; Додаткова таблиця S2).

3.3. *Політерапія центральної нервової системи*

Згідно даних аналізу, кількість одночасних препаратів, що впливають на ЦНС, отриманихем



Діаграма 2. Розподіл кількості одночасних препаратів, що діють на центральну нервову систему, які отримували ветерани з ПТСР, з хронічним болем та без нього, протягом 2021-го року.

протягом періоду спостереження з 1-го січня 2021-го року по 31-е грудня 2021-го року, становила M = 2,7 (SD = 1,6) для ветеранів з хронічним болем порівняно з показниками M = 2,0 (SD = 1,3) для тих, хто не мав цьоого болю (Z = 179,7, p < 0,001). Безумовно, 12,9% ветеранів з хронічним болем та посттравматичним стресовим розладом приймали п'ять або більше одночасних препаратів для лікування ЦНС порівняно з 4,3% пацієнтів без хронічного болю (див. - Мал. 2). Відмінності також були виявлені при одночасному прийомі й чотирьох препаратів (15,3% - з хронічним болем проти 8,6% - без нього), й трьох (23,4% - з хронічним болем і 19,4% - без болю). Загалом, 51,6% ветеранів з хронічним болем одночасно приймали три або більше препаратів, що діють на ЦНС, порівняно з 32% ветеранів, які не мали хронічного болю.

Кількість одночасного прийому препаратів, що діють на ЦНС. Знову негативна біноміальна регресія була використана нами для визначення того, чи зберігся зв'язок між хронічним болем та кількістю одночасних препаратів для ЦНС після коригування потенційних перешкоджаючих факторів. Скориговане BPP показало значення - 1,29 (95% ДІ: 1,28,1,29; Додаткова таблиця S3), тобто хронічний біль асоціювався з 29-відсотковим більшим ризиком прийому ще одного препарату, що впливає на центральну нервову систему. Однак, коли кількість одночасного прийому препаратів, що впливають на ЦНС, була обмежена лише психіатричними препаратами, тоді зв'язок з хронічним болем значно зменшився (aIRR = 1,03; 95% ДІ: 1,02,1,03; Додаткова таблиця S4).

Подібні взаємозв'язки також спостерігалися в аналізі чутливості 2012-го року. Ветерани з хронічним болем (M = 3,1, SD = 1,7) отримували більше препаратів, що діють на нервову систему, ніж «безболісні» ветерани (M = 2,0, SD = 1,4) (Z = 219,1, p < 0,001). Зв'язок між хронічним болем і кількістю одночасного прийому препаратів, що діють на ЦНС, також спостерігався в аналізі чутливості 2012-го року (aIRR = 1,46; 95% ДІ: 1,45,1,46; Додаткова таблиця S5). Як видно з первинного аналізу, коли кількість супутніх препаратів для лікування ЦНС була обмежена лише психіатричними препаратами, то зв'язок з хронічним болем суттєво зменшився (aIRR = 1,07; 95% ДІ: 1,07,1,08; Додаткова таблиця S6).

4. Обговорення

Провівши дослідження від початку до кінця, ми дійшли висновку, що отримані нами результати демонструють більшу кількість змін у призначенні психіатричних препаратів, коли пацієнти з ПТСР також мають хронічний біль, та цілком узгоджуються з попередніми дослідженнями, які продемонстрували посилення впливу хронічного болю на симптоматику посттравматичного стресового розладу [4,5]. Ми виявили помірний ефект - на 12% підвищений ризик при кожній додатковій зміні ліків протягом одного року серед ветеранів з ПТСР та супутнім хронічним болем, порівняно з тими, хто має лише стресовий розлад. Тож можемо припустити, що така вища ймовірність зміни психіатричних препаратів може свідчити про нестабільність режиму лікування пацієнта, який відображає більший тягар симптомів, нестабільність симптомів або більші труднощі в постійному їхньому контролі. До речі, цей висновок також узгоджується з попередньою роботою, яка продемонструвала збільшення кількості звернень за медичною допомогою серед ветеранів з хронічним болем та коморбідним ПТСР [6]. Пацієнти з такою коморбідною патологією дійсно можуть прагнути або потребувати більшої кількості візитів до медзакладів і зміни ліків, намагаючись впоратися з підвищеним симптоматичним навантаженням, спричиненим хронічним болем, коморбідним з посттравматичним стресовим розладом.

На додаток до попередньої роботи [17], поточні результати демонструють також вищі показники політерапії центральної нервової системи серед ветеранів з хронічним болем і ПТСР порівняно з тими, хто страждає лише на посттравматичний стрес. Такі завищені показники політерапії, яка впливає безпосередньо на ЦНС внаслідок адитивного ефекту психофармакологічних та анальгетичних засобів, можуть бути результатом, принаймні частково, ізольованого лікування цих двох станів. Адже ветерани з обома станами, припустимо, можуть звертатися одразу до двох різних лікарів, кожен з яких дотримується окремого набору рекомендацій [1, 33]. Не виключено, що обидва лікарі можуть призначати препарати, що діють на нервову систему, не знаючи докорінно курсу лікування іншого захворювання, а це, в свою чергу, може призвести до підвищеного ризику політерапії у ветеранів з хронічним болем, який є коморбідним з ПТСР.

Таким чином, прийнявши до уваги результати цього дослідження, лікарі можуть отримати реальну користь від рекомендацій щодо ефективного лікування ветеранів як з хронічним болем, так і з посттравматичним стресовим розладом. Адже скоординований міждисциплінарний план лікування цілком можливо призведе до того, що пацієнти матимуть більш стабільний медикаментозний режим (наприклад, меншу кількість змін ліків) і менші ризики, пов'язані з політерапією [20]. Пацієнти з коморбідним хронічним болем і ПТСР також можуть отримати користь й кращий ефект від комбінованих поведінкових втручань, які одночасно спрямовані як на ПТСР, так і на хронічний біль [34]. Оскільки жінки, мешканці сільської місцевості та представники меншин мали більший ризик зміни психіатричних препаратів у нашому аналізі, то саме ці групи населення можуть отримати найбільшу користь від подальших досліджень інтегрованої допомоги при коморбідному хронічному болю та посттравматичному стресовому розладі.

Також треба окреслити низку певних обмежень, які застосувались до нашого дослідження. У ньому брали участь лише ветерани-військовослужбовці, які отримували допомогу теж від колишніх військових, тому наші висновки не можуть бути узагальненими для категорії цілковито ветеранів або інших груп пацієнтів, що отримують допомогу з лікування ПТСР поза межами системи охорони здоров'я ветеранів.

Крім того, ми не змогли впевнено відрізнити нещодавно діагностований посттравматичний стресовий розлад від хронічного болю. Неясно, чи відрізнялися б взаємозв'язки, виявлені в цьому дослідженні, між пацієнтами з вперше встановленим діагнозом, і тими, в кого вже існують подібні стани. Ще одним обмеженням є те, що окремі препарати показані для використання в процесі лікування як для знеболення, так і для психіатричного лікування (наприклад, дулоксетин, габапентин, топірамат). Тож віднесення цих препаратів до категорії переважно знеболювальних засобів могло вплинути на ті моделі дослідження, що порівнюють між собою психіатричні та знеболювальні схеми призначення, хоча цей консервативний підхід був застосований виключно для того, щоб уникнути переоцінки відмінностей.

Нарешті, на процес призначення ліків у системі охорони здоров'я вплинули широкомасштабні ініціативи в цьому напрямку, що відбувалися протягом останнього десятиліття, та які значно зменшили загальну кількість рецептів на опіоїди та бензодіазепіни [35-37]. Щоб з'ясувати, чи є виявлені нами закономірності відображенням поточного клінічного явища, а не реакцією на конкретні ініціативи в системі охорони здоров'я, ми провели аналіз чутливості в часі. Це дозволило нам визначити, чи залишаються поточні результати (2021-го року) такими ж значущими, як і десять років тому (у 2012-му році). Так, незмінна значущість наших висновків підтвердила послідовність цих висновків у часі. Нашою метою дослідження також було дослідити, в якості підтвердження концепції, потенційний вплив хронічного болю на призначення психіатричних та інших препаратів для лікування центральної нервової системи. На жаль, як виявилось, не існує визначеного параметру того, що є клінічно значущим у показниках призначення препаратів, розглянутих у цьому дослідженні.

Таким чином, згубний вплив хронічного болю на симптоматику посттравматичного стресового розладу [4-7] відображається в диференційованому призначенні лікування ветеранам з коморбідним хронічним болем порівняно з тими ветеранами, які страждають лише на ПТСР. Ми довели, що ветерани з коморбідним хронічним болем та стресовим розладом мають підвищений ризик більшої кількості змін у призначенні ліків та отримання політерапії, що безпосередньо впливає на центральну нервову систему. Отже медики, які лікують ветеранів з коморбідним ПТСР і хронічним болем, можуть отримати користь при застосуванні у клінічній практиці рекомендацій, отриманих в ході цього дослідження, а саме: щодо спільного ведення цих станів, шляхів координації допомоги з колегами з різних спеціальностей та розробки комплексних поведінкових втручань, спрямованих відразу на обидва стани.

Додаткові матеріали: наступну допоміжну інформацію можна завантажити з Інтернету за адресою: https: //www.mdpi.com/article/10.3390/jcml2144763/sl. Таблиця SI: препарати, що діють на ЦНС, які зазвичай застосовуються за психіатричними показаннями, та спостерігаються серед виданих лікарських засобів. Таблиця S2: клінічні характеристики, пов'язані з кількістю змін у психіатричних лікарських засобах, як дискретний підрахунок за 2012-й рік. Таблиця S3: клінічні характеристики, пов'язані з препаратами для політерапії ЦНС, дискретний підрахунок за 2021-й рік. Таблиця S4: клінічні характеристики, пов'язані з психіатричними препаратами в схемі політерапії ЦНС.

Таблиця S5: клінічні характеристики, пов'язані з препаратами політерапії ЦНС, дискретний підрахунок за 2012-й рік. Таблиця S6: клінічні характеристики, пов'язані з психіатричними препаратами в схемі політерапії ЦНС, дискретний підрахунок за 2012-й рік.

Авторський внесок: концептуалізація, A.A.P., K.H., E.B.K.T., S.B.N. і B.C.L.; методологія, A.A.P., K.H., M.A.M., E.B.K.T., K.M., S.B.N. та B.C.L.; програмне забезпечення, K.M. та B.C.L.; валідація, K.H., M.A.M., K.M. та B.C.L.; формальний аналіз, A.A.P., K.H., M.A.M., K.M. і B.C.L.; дослідження, A.A.P., K.H. і B.C.L.; ресурси, A.A.P., S.B.N. і B.C.L.; кураторство даних, K.M. і B.C.L.; написання оригінального тексту, A.A.P.; написання рецензії та редагування, K.H., M.A.M., E.B.K.T., K.M., S.B.N. та B.C.L.; візуалізація, A.A.P. та B.C.L.; нагляд, K.H., M.A.M., E.B.K.T. та B.C.L.; адміністрування проекту, K.H., E.B.K.T., K.M. і B.C.L.; отримання гранту Еундінг, K.H., M.A.M., E.B.K.T., S.B.N. і B.C.L. Всі автори прочитали і погодилися з опублікованою версією рукопису.

Фінансування: Еундінг був наданий Управлінням охорони здоров'я у сільській місцевості Департаменту у справах ветеранів США (номер проекту 03857). Відвідайте веб-сторінку за адресою: https://www.ruralhealth.va.gov, щоб дізнатися більше. Робота, про яку тут повідомляється, також була підтримана Службою досліджень і розвитку медичних послуг (HSR&D) Департаменту у справах ветеранів США через Центр досліджень і оцінки доступу та надання послуг (CADRE) (CIN 13-412). Час, який Пратт витратив на розробку і написання цього рукопису, був підтриманий Департаментом у справах ветеранів, Академічною програмою академічних зв'язків з досліджень у сфері охорони здоров'я, Центром досліджень і оцінки доступу та надання послуг, Системою охорони здоров'я міста Айова-Сіті, штату Айова. Погляди, висловлені в цій статті, належать авторам, і не обов'язково відображають позицію або політику Міністерства у справах ветеранів США або Уряду США.

Заява Інституційної наглядової ради: не застосовується.

Заява про інформовану згоду: не застосовується.

Заява про доступність даних: не застосовується.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.