

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕГАБАЛІНУ в лікуванні хронічного болю у нижній частині спини, що супроводжується болем у нижніх кінцівках

На сьогодні досить поширеним різновидом больового синдрому є біль у попереку. При тяжкому перебігу захворювання суттєво знижується якість життя у пацієнтів, що негативно впливає на сон та погіршує загальний стан здоров'я. Тому вивчення механізмів формування, впливу на життєдіяльність та способів лікування різних больових синдромів є досить актуальним питанням серед науковців. Пропонуємо вашій увазі огляд статті T. Taguchi et al. «Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non interventional study in Japan», що була опублікована в *Journal of Pain Research* (2015;8:487-497), в якій автори навели результати проспективного обсерваційного неінтервенційного дослідження щодо впливу прегабаліну на сон, біль, функції та стан здоров'я дорослого населення з хронічним болем у нижній частині спини.

Біль в попереку є однією із найбільш поширених проблем у розвинутих країнах і входить в десятку захворювань з найвищим рівнем інвалідизації. Це надзвичайно обтяжливий стан, що може вражати всі вікові категорії. Дане захворювання призводить до значних фінансових витрат та до збільшення рівня працездатних осіб.

Якщо біль триває більше 3-х місяців, його називають хронічним. Він являє собою поєднання фізіологічного та патологічного компонентів: ноцицептивного, нейропатичного та центрального. Найчастіше причиною болю стає нейропатичний компонент. Так, наприклад, 40 % радикулопатій мають нейропатичну складову.

Зазвичай хронічний поперековий біль асоційований із порушенням сну. Такий взаємозв'язок трапляється щонайменше у 50 % хворих, незалежно від тяжкості больового синдрому. Пацієнти з даною патологією частіше прокидаються вночі, у них погіршується глибина та якість сну. Крім того, проявляється виражена сонливість вдень, що негативно впливає на працездатність. Для оцінки функціональних можливостей пацієнтів використовують анкету недієздатності Роланда–Морріса (RMDQ), в якій враховані показники тяжкості болю та його вплив на сон і працездатність. Саме ці дані формують

клінічну картину про загальний стан пацієнта та є індикаторами ефективності лікування. З огляду на це, сучасні методи терапії пацієнтів спираються на дані доказової медицини і враховують ступінь тяжкості болю та його вплив на повсякденну діяльність та сон.

Рекомендації щодо терапії пацієнтів із хронічним поперековим болем включають як медикаментозне, так і немедикаментозне лікування. Проте наявність нейропатичної складової значно ускладнює процес лікування, адже застосування звичайних анальгетиків, таких як ацетамінофен та нестероїдні протизапальні засоби, не дає бажаного результату.

Як препарат першої лінії в лікуванні нейропатичного болю може бути рекомендований прегабалін – високоспоріднений ліганд до $\alpha 2$ - δ -субодиниці потенціалзалежного кальцієвого каналу ЦНС. Після успішних результатів клінічних досліджень лікування пацієнтів з нейропатичним болем при різних нозологіях, включаючи постгерпетичну невралгію, діабетичну периферичну нейропатію та ураження спинного мозку з нейропатичним болем, препарат був офіційно рекомендований для лікування вказаних станів. Під час рандомізованих клінічних досліджень прегабалін значно покращував якість сну пацієнтів, за рахунок анальгезуючого

і безпосереднього снодійного ефекту. Схожі результати були отримані і в інших дослідженнях.

Матеріали і методи дослідження

У 2014 р. у 33-х дослідних центрах Японії було проведено 8-тижневе проспективне обсерваційне неінтервенційне дослідження згідно з принципами Гельсінської декларації. Всі пацієнти підписали офіційну згоду на участь в клінічному випробуванні.

Метою дослідження було оцінити ефективність прегабаліну у порівнянні зі стандартним лікуванням пацієнтів з болем у нижній частині спини з нейропатичним компонентом.

Дослідження проходило у різних клінічних відділеннях: ортопедичній хірургії (28), відділенні лікування болю (2), терапевтичному відділенні (1), урології (1) та загальній хірургії (1). Учасники були розподілені на групи лікування: 1) за стандартною схемою загальноприйнятими анальгетиками; 2) тільки прегабаліном; 3) прегабаліном у поєднанні з іншими анальгетиками. Вибір методу терапії проводився виключно лікарем і залежав від клінічної оцінки пацієнта. Ефективність терапії оцінювалась з огляду на стан пацієнтів.

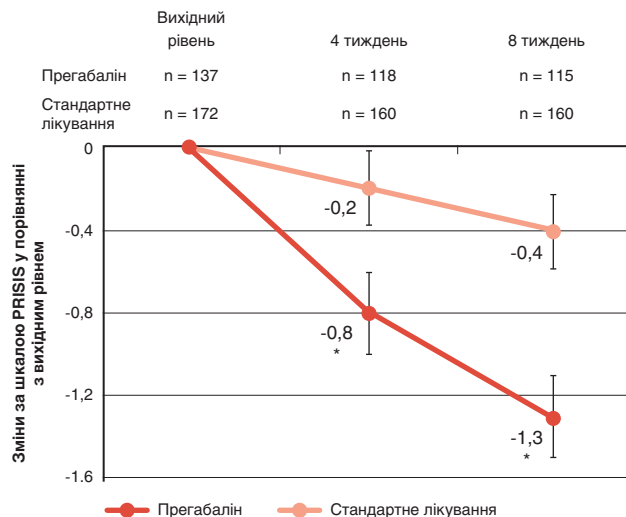
Популяція пацієнтів

У дослідження були включені особи старше 18 років із хронічним поперековим болем, що супроводжувався болем у кінцівках нижче коліна, тривалістю більше 3-х місяців та виявився стійким до призначених анальгетиків протягом попередніх 3-х місяців і тяжкістю ≥ 5 за шкалою оцінки болю (ВАШ). Пацієнти, які приймали прегабалін протягом попередніх 2-х тижнів, були виключені з дослідження.

Оцінка результатів

Первинною кінцевою точкою була зміна оцінки за шкалою впливу болю на сон (PR SIS) після 8 тижнів лікування. Основним показником було обрано рівень порушення сну, оскільки він є важливим для пацієнтів та пов'язаний з болем.

Вторинною кінцевою точкою були зміни інтенсивності болю та рівня працездатності на 4-му та 8-му тижні у порівнянні з вихідним рівнем. Пацієнти визначали середню інтенсивність болю за останній тиждень за допомогою шкали ВАШ, а також рівень працездатності з використанням анкети RMDQ. Якщо пацієнт застосовував засоби екстреної терапії протягом 12 годин після відвідування клініки, він зобов'язувався відповісти на питання, враховуючи ступінь порушення працездатності протягом попередньої доби. Стан хворого оцінювався з огляду на повсякденну активність протягом останніх 24 годин. Діапазон показників шкали RMDQ складає від 0 до 24 балів, при цьому нижчі показники свідчать про кращий стан пацієнта. Водночас 3,5-5 балів вважалися клінічно значимим мінімумом, а 30% відхилення від вихідного рівня є прийнятними, оскільки ця величина забезпечує оцінку клінічної значущості, незалежно від вихідного бала.



Примітка. *P < 0,05 у порівнянні зі стандартним лікуванням.

Рис. 1. Динаміка порушень сну за шкалою PR SIS у порівнянні зі стандартним лікуванням

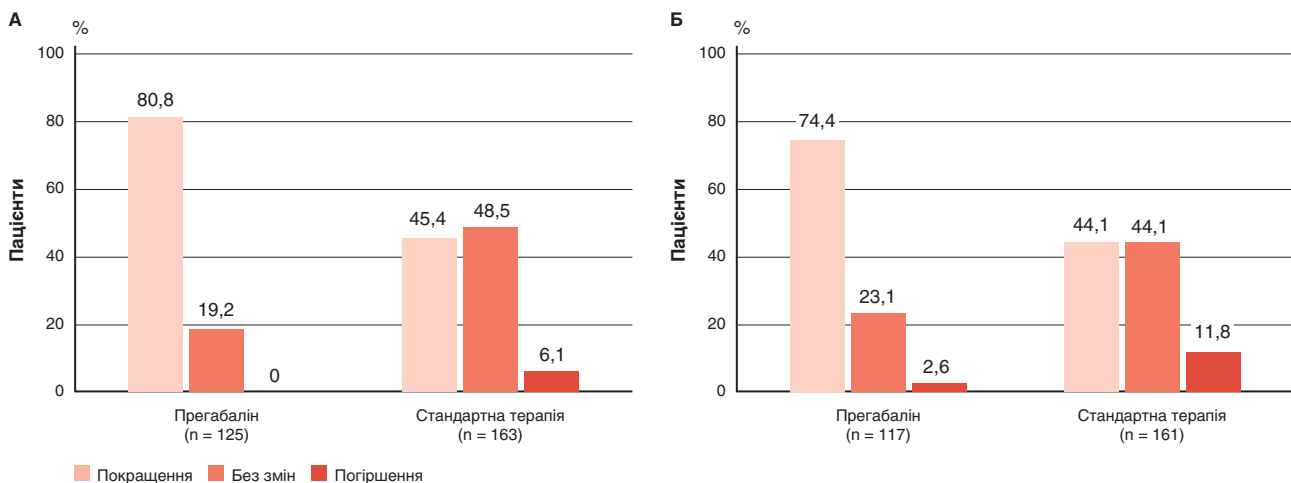
Під час дослідження визначали також співвідношення пацієнтів, у яких негативні симптоми зникли на 30 та 50%; результат більше $\geq 30\%$ враховується в практиці усунення болю, а результат більше $\geq 50\%$ має істотне клінічне значення. Крім того, оцінювали показники опитувальника якості життя (EQ-5D-5L), шкали загального враження щодо змін у стані здоров'я (PGI-C) та шкали загального клінічного враження від хвороби (CGI-C) з точки зору лікаря та пацієнта.

Статистичний аналіз

Загальний обсяг вибірки склав 324 пацієнти. Був проведений описовий та логічний статистичний аналіз. Основним завданням було визначити зміну вихідних даних у порівнянні з 8-м тижнем лікування за шкалою PR SIS. Аналіз ефективності включав усіх пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу прегабаліну або лікувалися за звичайною схемою. Для порівняння терапевтичних груп, використовували модель аналізу повторних вимірів, яка містила фіксовані критерії ефекту лікування. Статистично значимою різницею між групами було визначено рівень 0,05. На 8-му тижні був проведений заключний аналіз чутливості за шкалою PR SIS, в якому пропущені значення були заповнені за допомогою перенесення даних з початкового рівня спостереження (BOCF) усіх пацієнтів.

Результати дослідження

У дослідження був включений 331 учасник, однак закінчили його 293 особи (79,0% з групи прийому прегабаліну та 97,1% з групи прийому стандартної терапії). Головною причиною відмови від лікування стали побічні ефекти (10,2%). Демографічні показники вихідного статусу в обох групах були однакові: серед пацієнтів переважали особи жіночої статі (59,8%), середній вік яких був 70 років ($\pm 13,1$ рік). Найчастіше у пацієнтів виявляли люмбальний стеноз хребтового каналу (34,1%) та остеоартрит



Примітка. В обох випадках різниця між групами була статистично значимою.

Рис. 2. Загальне враження про лікування через 8 тижнів з точки зору лікаря (А) за шкалою CGI-C та пацієнта (Б) за шкалою PGI-C

фасеточних суглобів люмбального відділу хребта (32,6%). Середній бал вихідного рівня за шкалою ВАШ у групі прийому прегабаліну був значно вищим і склав 6,3 (1,1%) на відміну від групи стандартного лікування – 5,8 (1,2%) бала ($p = 0,001$). Вихідні показники за анкетною RMDQ становили 10,6 (5,2%) проти 9,0 (4,9%) балів ($p = 0,006$). За шкалою PRSIS вихідні дані були 3,1 (2,7%) та 2,9 (2,4%) бала відповідно.

Найчастіше для зняття болю пацієнти приймали нестероїдні протизапальні препарати: 96,8% з групи прийому прегабаліну та 95,4% з групи стандартної терапії. Жоден з учасників не використовував прегабалін за 3 місяці до дослідження.

Ефективність

Дози прегабаліну становили від 25 мг/добу до 300 мг/добу. Основною метою було забезпечити покращення стану пацієнта за шкалою PRSIS. У осіб з групи прийому прегабаліну показники вихідного рівня змінилися в середньому на -1,3 у порівнянні з іншою групою – -0,4 (рис. 1). Терапевтична різниця становила 0,9 (95% довірчий інтервал [ДІ] -1,5; -0,4, що свідчить про ефективність прегабаліну [$p = 0,001$]). На 4-му тижні також спостерігалася терапевтична різниця за шкалою PRSIS, з різницею середнього значення, розрахованого за допомогою методу найменших квадратів [SMD], яка склала -0,7 (95% ДІ -1,2; -0,1; $p = 0,012$), що свідчило про значне покращення стану пацієнта при застосуванні прегабаліну.

Клініцисти відмітили, що прегабалін сприяв значному зменшенню болю у порівнянні зі звичайним лікуванням з різницею середнього значення -1,8 проти -1,1 при стандартній терапії (з різницею середнього значення -0,7 [95% ДІ -1,1; -0,2]; $p = 0,004$). Ще більше покращення відзначалося на 8-му тижні. Результати зміни середнього значення становили -0,8, що знову свідчило про ефективність прегабаліну. У порівнянні зі звичайним лікуванням, у більшості пацієнтів, які приймали прегабалін, симптоми болю зменшилися на 30 та 50%.

Показники працездатності осіб у групах прийому прегабаліну істотно покращилися у порівнянні з групою стандартної терапії. За анкетною RMDQ на 4-му та 8-му тижні результати склали 29% та 38% відповідно. Також відзначалось поліпшення показників за опитувальником EQ-5D-5L в обох контрольних часових точках. Значна відмінність між групами спостерігалася лише на 8-му тижні і за SMD складала 7,0 проти 2,3 при стандартній терапії ($p = 0,026$). Терапевтична різниця, розрахована за SMD, становила 4,7 (95% ДІ 0,6; 8,8). Для порівняння, показники за опитувальником EQ-5D-5L на 4-му тижні лікування прегабаліном становили 0,0329 (95% ДІ 0,0058; 0,0600; $p = 0,017$), а на 8-му тижні 0,0204 (95% ДІ -0,0091; 0,0499; $p = 0,175$).

Дані пацієнтів, що приймали прегабалін, значно покращилися за шкалами CGI-C та PGI-C на 80,8% та 74,4% відповідно (рис. 2). За усіма 7 категоріями за двома шкалами різниця була статистично значимою ($p = 0,001$).

Аналіз чутливості за шкалою PRSIS проводився на 8-му тижні, відсутні дані доповнювалися за допомогою VOSCF. Різниця середнього значення у групі прийому прегабаліну становила -1,1, у групі стандартного лікування – 0,3, з різницею між ними 0,7 (95% ДІ -1,2; -0,3; $p = 0,002$).

Безпечність

У групі прийому прегабаліну було зафіксовано 56 випадків побічних ефектів у 40 (25,5%) пацієнтів. Жоден з них не був серйозним. Побічна дія прегабаліну була причиною переривання лікування у 9,6% пацієнтів. Частими небажаними проявами були сонливість (13,4%) та запаморочення (10,8%).

Обговорення

За результатами дослідження, було встановлено, що у пацієнтів, які отримували терапію прегабаліном, значно зменшився вплив болю на сон, знизився рівень болю та покращився загальний стан. Ефект був значущим не лише під час лікування, а й через 4 тижні спостереження після терапії. Покращення

відмічалось вже в середині терміну лікування за відносною безпечністю препарату.

При прийомі прегабаліну було відмічене покращення за всіма шкалами, що використовувалися для оцінки. Зокрема за анкетною RMDQ показники стали кращими на 38% (мінімальною клінічно значимою зміною показників є 30%). Втім, результати за показниками болю контрастували з результатами малих рандомізованих перехресних досліджень у схожих випадках. Наприклад, прегабалін не мав впливу на нейрогенну кульгавість, асоційовану зі люмбальним спінальним стенозом, під час тесту на біговій доріжці. Така різниця могла бути спричинена типом результату, який оцінювали, а також вибіркою пацієнтів.

На думку авторів дослідження ефективності, яку продемонстрував прегабалін, вплинувши на сон, підтвердили взаємозв'язок болю та сну, а також підтвердили, що деривація сну може посилювати чутливість до болю. Огляд попередніх досліджень деяких клінічних випадків, пов'язаних з нейропатичним болем, також показує позитивний вплив препарату на біль та сон (Satoh, 2011; Ogawa, 2010; Cardenas, 2013; Anastassiou, 2011; Roth, 2010; Vinik, 2014). До того ж було висловлено припущення, що покращення працездатності та стану здоров'я пацієнтів, які приймали прегабалін, зумовлене не тільки анальгезуючим ефектом, а скоріше комбінованим впливом на біль та сон. Дані дослідження продемонстрували, що прегабалін значно покращує загальне самопочуття пацієнтів.

Пацієнти обох груп мали щонайменше помірний рівень болю, незважаючи на попереднє застосування анальгетиків. Це вказує на стійкість нейропатичного болю при хронічному поперековому болю та на складність його лікування. Також варто зауважити, що на початку дослідження пацієнти групи прийому прегабаліну мали вищі показники больових відчуттів та вищу ступінь непрацездатності за анкетною RMDQ.

Автори даного дослідження не виявили жодних серйозних побічних ефектів. З групи прийому стандартної терапії дослідження покинула невелика кількість учасників (9,6%). Припускається, що це може бути обумовлено тим, що лікарів дозволялося

переводити пацієнтів на інші анальгетики для безпеки хворого та ефективності препаратів. Водночас пацієнти, що отримували комбіновану терапію, теж могли використовувати інші анальгетики, але вони обов'язково мали вживати прегабалін протягом 8 тижнів. Крім того, деякі пацієнти припинили відвідувати клініку, у зв'язку з покращенням самопочуття. Аналогічні дані були отримані і в інших дослідженнях щодо ефективності прегабаліну. Таким чином, припинення лікування відбувалося не тільки через негативні ефекти (Joshi, 2003; Poop, 2014; Han, 2015).

Варто звернути увагу на те, що дослідження було оглядовим, нерандомізованим, а вибір лікування повністю залежав від клінічного мислення, компетенції та вибору лікаря. Клініцисти відбирали пацієнтів для групи прийому прегабаліну, базуючись на своєму упередженому ставленні, і як наслідок, у цих групах спостерігався вищий рівень больових відчуттів. Пацієнти, що приймали прегабалін, повинні були мати щонайменше помірний рівень болю, який відзначався стійкістю до анальгетиків. Цей фактор міг вплинути на прийняття лікарем рішення більше, ніж рівень впливу болю на сон.

Висновки

Отже, в умовах клінічної практики прегабалін можна використовувати як у монотерапії так і в поєднанні з іншими протибольовими засобами. При цьому комбінована терапія дає значно кращі результати: зменшується вплив болю на сон та загальний рівень болю. Покращення сну призводить до підвищення рівня працездатності та вищих показників стану здоров'я, а також до значного покращення якості життя пацієнтів із хронічним поперековим болем. Як було продемонстровано, більшість пацієнтів добре переносять препарат. Автори дослідження прийшли до висновку, що такі результати є доказом клінічної переваги прегабаліну та підтверджують його ефективність в терапії пацієнтів зі складними діагнозами.

Підготувала Катерина Гавриш

①