

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕГАБАЛІНУ в лікуванні нейропатичного болю у дорослих

Лікування нейропатичного болю – це проблема, яка останнім часом все більше привертає увагу клініцистів та для вирішення якої варто докласти чимало зусиль. Неефективне лікування нейропатичного больового синдрому може призвести до погіршення психічного та фізичного стану пацієнта.

Вашій увазі представлено огляд статті Dong Wang et al. «Pregabalin for the treatment of neuropathic pain in adults: a systematic review of randomized controlled trials», опублікованої в журналі *Int J Clin Exp Med* (2017;10(1):16-29), в якій автори навели результати метааналізу щодо оцінки ефективності та безпечності застосування прегабаліну в лікуванні нейропатичного болю.

Етіологія нейропатичного болю (НБ) може бути досить різною: від постгерпетичної невралгії (ПГН) та ВІЛ-асоційованої дистальної сенсорної полінейропатії (ВІЛ-ДСПН) до периферичної діабетичної нейропатії (ПДН), хронічного болю в спині (ХБС) та болю через травму спинного мозку тощо.

На сьогодні фармакотерапія залишається основним методом лікування НБ. Одним із нових високоефективних медикаментозних засобів для терапії НБ є прегабалін. За даними багатьох досліджень вказаний засіб є ефективним у лікуванні ПДН, ПГН, травми спинного мозку та фіброміалгії (Raman et al., 2016). Прегабалін зв'язується з $\alpha 2$ - δ -субодиницею мембранних кальцієвих каналів.

Матеріали та методи дослідження

Пошук публікацій проводився за такими базами даних та певними проміжками часу: Cochrane – з 2006 по червень 2016 р., MEDLINE – з червня 1980 по червень 2016 р., EMBASE – з липня 1986 по червень 2016 р., PUBMED – з грудня 1986 по 29 червня 2016 р. Останній літературний пошук проведено в червні 2016 р. Огляд статей провели двоє незалежних спеціалістів.

У дослідження відбиралися статті за такими критеріями: (1) контрольовані та рандомізовані дослідження; (2) учасники старше 18 років; (3) дослідна група отримувала лікування прегабаліном; (4) контрольна група отримувала плацебо.

Методи спостереження включали модифікований метод переносу вперед даних спостереження вихідного рівня (BOCF) та перенос вперед даних останнього спостереження (LOCF). Оцінка інтенсивності больового синдрому проводилась шляхом самооцінювання за допомогою інструментів суб'єктивної оцінки. Візуальна аналогова шкала (ВАШ) являла собою горизонтальну лінію довжиною 10 см з відміткою «немає болю» на одному кінці

та відміткою «найсильніший можливий біль» на іншому кінці. Оцінка зміни больового синдрому проводилась за допомогою цифрової рейтингової шкали оцінки болю (NPRS). Пацієнти оцінювали інтенсивність болю, який вони мали протягом останньої доби за 11-бальною NPRS від 0 (біль відсутній) до 10 (дуже сильний біль).

Оцінка розладів настрою проводилась за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS). Для визначення рівня тривоги та вираженості депресії використовувалось по 7 окремих питань для першого і другого показника. Оцінка прогресу в зниженні больового синдрому проводилась шляхом співставлення даних таких показників, як загальна оцінка змін пацієнтом та загальна оцінка змін клініцистом. Дані про зміни больового синдрому, які надавав пацієнт (по ВАШ кінцевий – вихідний рівень) обчислювались за допомогою непараметричного коефіцієнту кореляції Спірмена (Swanenburg et al., 2015). Ступінь покращення також встановлювався шляхом визначення рівня відповіді на лікування. Показник відповіді на лікування включав два значення: $\geq 30\%$ та $\geq 50\%$. Рівень відповіді на лікування $\geq 30\%$ використовувався для оцінки результатів терапії.

Ступінь порушення сну оцінювався щоденно за 11-бальною шкалою порушення сну (0 = біль не вагає спати, 10 = біль не дозволяє заснути).

Також проводилась оцінка частоти виникнення побічних ефектів препарату, зокрема, таких як запаморочення, периферичні набряки, нудота, сонливість, збільшення ваги тощо. Крім того, враховувалась кількість переривань дослідження через виражені побічні ефекти.

Отримання та обробка даних

Збір даних зазвичай відбувався відповідно до ВАШ, HADS, загальної оцінки змін, відмічених пацієнтом та загальної оцінки змін, відмічених клініцистом, рівня відповіді на терапію та шкали сну (MOS).

Статистичний аналіз

Для аналізу даних було використано програму Review Manager Software 5.3. В кожному дослідженні для дихотомічних результатів розраховувався відносний ризик (ВР) та 95% довірчий інтервал (ДІ). У випадку неперервного результату, отриманого за допомогою тієї ж самої шкали, узагальнені результати були представлені як середня різниця (СР); стандартизована середня різниця (ССР) вираховувалась там, де було доцільно; у Кокранівській базі даних (Julian, Higgins, 2015). Відносний ефект (95% ДІ) типово був представлений рівнем ризику або ймовірністю успіху (або, інколи, відносним ризиком) із супутнім 95% ДІ, отриманим з метааналізу, проведеного на основі дослідження такого ж явища. Під час роботи з неперервними даними для їх опрацювання використовують зважене середнє розходження та 95% ДІ. Для аналізу дихотомічних даних вираховувались рівень ризику та 95% ДІ. Методи для визначення статистичної неоднорідності мають встановлюватись шляхом використання I^2 та критерію χ^2 -квадрат Пірсона. Показник I^2 використовується для кількісного визначення гетерогенності.

Результати дослідження

Вченими було опрацьовано 238 публікацій: 201 статтю було виключено через різні причини, а 12 залишились (згідно з критеріями відбору). Усі роботи були написані англійською мовою, а їх основною темою було застосування прегабаліну для лікування нейропатичного болю. Загальна кількість пацієнтів, що приймали участь, становила 10311, із них 6117 осіб отримували терапію прегабаліном (таблиця).

Нейропатичний біль та вплив прегабаліну

Дослідження включали пацієнтів з НБ різної етіології, однак найбільша кількість робіт (6) була присвячена ПГН, а також ПДН та ВЛ-ДСПН – по п'ять досліджень відповідно. Вік пацієнтів коливався в межах від 48 до 84 років.

Інтенсивність больового синдрому

По закінченню дослідження ефективність терапії оцінювали за показниками ВАШ, які використовувались для визначення анагетичного ефекту прегабаліну. Автори описали порівняння результатів терапії прегабаліном та плацебо у останньому дослідженні з переносом результатів вперед (LOCF). Результати п'яти досліджень були представлені у вигляді ВАШ (Dworkin et al., 2003; Sabatowski et al., 2004; Gilron et al., 2011; van Seventer et al., 2010; Mishra et al., 2012). Два дослідження були опубліковані до 2010 р. (Dworkin et al., 2003; Sabatowski et al., 2004), а три – у 2010 р. або пізніше (Gilron et al., 2011; van Seventer et al., 2010; Mishra et al., 2012). Різниця була статистично достовірною, у останніх відзначалась низька гетерогенність. Результати чотирьох досліджень були опубліковані у вигляді числових оцінювальних шкал (Simpson et al., 2010; Cardenas et al., 2012; Simpson et al., 2014; Freeman et al., 2008). Різниця було статистично не значуща, проте була наявна значна неоднорідність даних.

У п'яти дослідженнях розглядався рівень відповіді на терапію (Simpson et al., 2010; Cardenas et al., 2012; Simpson et al., 2014; Freeman et al., 2008; Freynhagen

et al., 2005). Порівнювались показники $\geq 30\%$ та $\geq 50\%$. Статистично достовірної різниці не було встановлено. Ще у двох дослідженнях вивчалися такі показники, як загальна оцінка змін, відмічених пацієнтом, та загальна оцінка змін, помічених клініцистом.

Відповідно до згаданих показників відмічалась градація результатів: значне покращення, певне покращення, покращення мінімальне, без змін, мінімальне погіршення, певне погіршення, значне погіршення. Відмінності були статистично значимими в групах значного покращення та без змін.

Емоційні розлади

Результати двох досліджень показали середні значення із стандартним відхиленням за HADS (Gilron et al., 2011; van Seventer et al., 2010). За цією ж шкалою оцінювались рівні тривоги та депресії. Результати були статистично достовірними з низькою неоднорідністю.

Побічні ефекти

У восьми дослідженнях були описані випадки виходу з дослідження у зв'язку з побічними ефектами (Dworkin et al., 2003; Sabatowski et al., 2004; Gilron et al., 2011; van Seventer et al., 2010; Simpson et al., 2014; Freeman et al., 2008; Freynhagen et al., 2005; Tolle et al., 2008). Загалом, 16% (166/1066) пацієнтів з групи прийому прегабаліну та 6% (77/1149) з групи прийому плацебо були виключені з дослідження через розвиток у них тяжких побічних ефектів. Отримані дані статистично відрізнялись, відмічалась виражена неоднорідність даних. У деяких хворих проявлялись побічні ефекти: запаморочення, периферичні набряки, нудота, збільшення ваги, астения, сухість у ротовій порожнині, головний біль, втомлюваність, порушення акомодатії, закреп, ейфорія. Відмінності були статистично значимими лише у пацієнтів із запамороченням, периферичними набряками, сонливістю, збільшенням ваги, сухістю ротової порожнини, порушенням акомодатії, закрепом та ейфорією.

Аналіз підгруп

Автори виділили підгрупи на основі періоду публікації дослідження – до чи після 2010 р. Дослідження, які описували ВАШ, опубліковані у 2010 р. або пізніше були статистично значимими. До 2010 р. було опубліковано три дослідження (Freeman et al., 2008; Freynhagen et al., 2005) та два дослідження після 2010 р. (Cardenas et al., 2013; Simpson et al., 2014), в яких розглядали показник рівня відповіді на терапію. У роботах, опублікованих після 2010 р., відмінності були статистично значущими. В 11 дослідженнях описувалось виникнення запаморочення, і ще в 11 – периферичних набряків.

Обговорення

Відповідно до отриманих результатів метааналізу, Dong Wang et al. прийшли до висновку, що існує достатня кількість доказів ефективності прегабаліну у лікуванні нейропатичного болю. Терапія прегабаліном, порівняно з терапією плацебо, призводила до зниження інтенсивності болю та до тривалої аналгезії. Метааналіз 12 досліджень на предмет виявлення загальних ефектів

Таблиця. Рандомізовані подвійні сліпі контрольовані плацебо дослідження, що були включені в аналіз

Автор	Рік	Країна	Кількість пацієнтів (прегабалін/ плацебо)	Вік, роки (прегабалін/ плацебо)	Дизайн дослідження	Популяція	Тип болю	Інструменти оцінки
D.M. Simpson	2010	США	151/151	(48,2 ± 8,1)/ (46,8 ± 7,5)	Відкрите, тривало протягом 3-х місяців, порівнювався прегабалін і плацебо	40 центрів у США	ВІЛ-ДСПН	NRS (від mBOCF до LOCF)
M.David Simpson	2014	США	183/192	(41,2 ± 9,0)/ (42,3 ± 8,4)	Відкрите, тривало 6 місяців, порівнювався прегабалін і плацебо	45 центрів у Південній Африці, США, Таїланді, Польщі, Пуерто-Ріко	ВІЛ-ДСПН	NRS (від mBOCF до LOCF) RC
D.D. Cardenas	2013	США	111/108	(46,1 ± 12,7)/ (45,6 ± 13,8)	Подвійне сліпе з оптимізацією дози на 1,4,12 тижні	Американська асоціація спінальних ушкоджень	Травма спинного мозку	NRS (від mBOCF до LOCF)
I. Gilron	2011	США	80/77	(58 ± 8,3)/ (61 ± 9,3)	9-тижневе (4 тижні – просте сліпе, з гучним дозуванням + 5 тижнів – подвійне сліпе контрольоване плацебо)	Пацієнти клінік США	ПДН, ПГН	Інтенсивність болю
R.H. Dworkin	2003	Великобританія	89/84	(72,4 ± 10,5)/ (70,5 ± 11,3)	Щонайменше 18 років, біль наявний більше 3-х місяців	Пацієнти клінік Великобританії	ПГН	ВАШ
R. van Senter	2010	США	127/127	(52 ± 14)/ (51 ± 13)	18-80 років, біль наявний більше 3-х місяців	Пацієнти клінік США	ПДН, ПГН, невралгія трійчастого нерва, тунельний синдром зап'ястя, центральний нейропатичний біль, КРБС	NRS
R. Freynhagen	2005	Німеччина	132/65	(61,8 ± 11,0)/ (61,7 ± 12,6)	Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо	Пацієнти клінік Німеччини	ПДН, ПГН	ВАШ
R. Freynhagen	2015	Німеччина	4884/2626	(60,6 ± 13,3)/ (59,1 ± 13,7)	Рандомізоване контрольоване, тривало з травня 1998 по травень 2012 р.	Азія, Австралія, Канада, Близький Схід, Південна Африка, США	ПДН, ПГН, ХБС, ВІЛ-нейропатія, біль пов'язаний з онкологічними утвореннями та іншими причинами (ідіопатична невралгія трійчастого нерва та порушення сну)	Побічні дії
R. Sabatowski	2004	Німеччина	76/81	(71,9 ± 10,3)/ (73,2 ± 10,3)	17 січня 1999 р.	Європа, Австралія	ПГН	ВАШ SF-MPQ
R. Freeman	2008	США	266/557	(59,10 ± 10,93)/ (58,78 ± 11,24)	Від 5 до 13 тижнів	США	ПДН	NRS (від mBOCF до LOCF)
S. Mishra	2012	Індія	30/30	Не вказано	4 тижневе	Індія	НБ	ВАШ
T. Tolle	2008	США	99/96	(57,28 ± 10,5)/ (58,93 ± 11,7)	Рандомізоване подвійне сліпе контрольоване плацебо	Європа (Німеччина, Угорщина, Польща, Великобританія)	ПДН, ПГН	NRS

Примітки: NRS – цифрова рейтингова шкала болю, SF-MPQ – опитувальник характеру болю Мак-Гілла, КРБС – комплексний регіональний больовий синдром. Адаптовано згідно з Dong Wang et al. 2017.V.10(1). P.16-29.

показав, що прегабалін значно знижував рівень НБ, виміряного за ВАШ. Також були виявлені зміни у значеннях NPRS, водночас відмічалась висока гетерогенність. Показник $I^2 = 99\%$. Важко оцінити вплив гетерогенності між дослідженнями на кінцеві значення ВР; певна гетерогенність може відображати різницю в методології та критеріях, які використовувались для оцінки статусу (Papat et al., 2004).

За результатами метааналізу було встановлено, що прегабалін знижував рівень ажитації у пацієнтів з НБ. Наприклад, зниження показників за HADS у відповідь на терапію прегабаліном було статистично значимим, з низьким рівнем гетерогенності у категоріях «депресія» та «тривога». В метааналіз було включено дві статті, в яких розглядалися показники HADS (Gilron et al., 2011; van Seventer et al., 2010). У пацієнта з нейропатичним болем часто виникають супутні емоційні розлади. Значення за шкалами «депресія» та «тривога» у групі прийому прегабаліну були значно нижчими, ніж у групі плацебо. Ступінь порушення сну в групі прийому прегабаліну суттєво не відрізнявся від такого у групі плацебо. Зниження показників якості сну за шкалою MOS внаслідок прийому прегабаліну було статистично значущим, але могло бути клінічно не значущим через високий ступінь гетерогенності. Таким чином, вплив прегабаліну на якість сну пацієнтів є недостатньо вивченим. Порушення сну сильно впливають на якість життя пацієнтів. При опитуванні пацієнтів з ПДН виявилось, що більше 50% пацієнтів страждають на значні порушення сну через больовий синдром, також частіше за пацієнтів з інших груп подібними розладами сну страждають пацієнти з НБ асоційованим з ПГН та травмою спинного мозку (Nicholson, Verma, 2004).

Порівняно з групою плацебо в групі прийому прегабаліну відмічалось ефективне зменшення інтенсивності больового синдрому. За шкалами загальної оцінки змін, відмічених пацієнтом та загальної оцінки змін, помічених клініцистом, різниця між ступенями «значне покращення», «без змін» та «значне погіршення» була статистично значущою. У групі плацебо більше пацієнтів знаходились на рівні «значне погіршення».

Ще одним важливим показником був рівень відповіді на терапію. Він мав два значення: $\geq 30\%$ та $\geq 50\%$. Відповідь на терапію визначалась як зниження інтенсивності больового синдрому більше, ніж на 30% від вихідного рівня та суб'єктивне сприйняття пацієнтом свого стану, як певне або значне покращення (Chou et al., 2010). Порівнявши дані, автори не виявили статистичної значущості.

Незважаючи на безпечність та ефективність прегабаліну в лікуванні НБ, призначення даного препарату все ж пов'язане з певними ризиками. Клініцистами було підраховано, що кількість переривань дослідження через розвиток виражених побічних ефектів була статистично значущою, а гетерогенність – помірною. У групі прийому прегабаліну частота виникнення побічних ефектів була більша, ніж у групі плацебо. Також результати даного метааналізу продемонстрували значні відмінності у частоті виникнення таких побічних ефектів, як запаморочення, периферичні набряки, сонливість, збільшення ваги, сухість у ротовій порожнині, порушення акомодатції, ейфорія, закреп.

Варто відмітити, що деякі побічні ефекти частіше зустрічались в групі прийому прегабаліну – запаморочення (23%), сонливість (15%), збільшення ваги (6%), головний біль (6%). Лише в одній статті згадувались такі побічні ефекти, як порушення координації (Freynhagen et al., 2015), катаральні явища (Simpson et al., 2014), інфекції верхніх дихальних шляхів (Simpson et al., 2014), біль у спині (Simpson et al., 2014), фарингіт (Simpson et al., 2014), гастроентерит (Simpson et al., 2014), амбліопія (Dworkin et al., 2003), порушення ходи (Dworkin et al., 2003), порушення уваги (van Seventer et al., 2010), травматизм (Freeman et al., 2008). Краще розуміння умов виникнення побічних ефектів та посилення їх вираженості може допомогти лікарям та пацієнтам у налагодженні взаємовідносин – очікування лише легких побічних ефектів може значно покращити комплаєнс пацієнта щодо дотримання режиму терапії (Parsonset al., 2015). Найчастішими негативними проявами були сонливість та запаморочення.

Обмежуючі фактори даного дослідження можуть впливати на його результати. Деякі методи, такі як рандомізація, недостатньо описані у статтях, що у свою чергу ускладнює оцінку якості. Стосовно пацієнта були виділені певні фактори впливу: вік, стать, перебіг хвороби, регіон, анамнез захворювання, функція нирок, стан серцево-судинної системи, зловживання наркотичними речовинами або алкоголем. Щодо лікування нейропатичного болю, було відмічено, що його тип та індивідуальні особливості пацієнта також впливали на результати лікування (Dworkin et al., 2003). Ще одним фактором, обмежуючим статистичну силу результатів аналізу, може бути висока варіабельність режимів дозування та тривалості терапії прегабаліном. Рекомендована доза прегабаліну для пацієнтів з нейропатичним болем – 150-600 мг/добу. Аналгетичний ефект прегабаліну позитивно корелює з дозою препарату та є більш вираженим при прийомі 600 мг/добу (Freeman et al., 2008). У дослідженнях автори застосовували препарат у дозі 300 мг. Крім того, фактором впливу може бути й тривалість терапії. У вибраних роботах тривалість курсу складала принаймні 4 тижні. Також були дослідження, в яких період лікування складав 6, 8 та 12 тижнів. Різна тривалість терапії впливає на її ефективність та частоту розвитку побічних ефектів.

Висновки

Отже, Dong Wang et al. прийшли до висновку, що прегабалін може бути ефективним препаратом для лікування нейропатичного болю. Крім цього, вони підкреслили, що під час лікування значно покращився психологічний стан пацієнта. Побічні ефекти, як правило, були нетяжкими і досить добре переносилися учасниками дослідження. Однак, незважаючи на стійке та ефективне зниження інтенсивності больового синдрому, обов'язково потрібно звертати увагу на те, як саме хворий переносить побічні реакції, оскільки у кожної людини вони мають індивідуальні особливості.

Підготувала **Юлія Ячнік**

