

Эффективность прегабалина при нейропатической боли у пациентов, которые не ответили на предыдущее лечение

Многоцентровое исследование в условиях первичного звена здравоохранения Испании

Нейропатическая боль появляется при травмировании или патологии соматосенсорных путей на уровне периферической или центральной нервной системы; не носит защитного характера, как ноцицептивная боль; имеет тенденцию к хронизации независимо от первопричины; ассоциируется с тревогой, депрессией, нарушением сна и существенно снижает качество жизни. Терапией первой линии при нейропатической боли являются антиконвульсанты и антидепрессанты, обладающие свойствами стабилизации мембран сенсорных нейронов и подавления избыточной болевой импульсации (Т. Tan и соавт., 2010; V. Bril и соавт., 2011; N. Torrance и соавт., 2013).

Прегабалин изначально разрабатывался как антиконвульсант, но сегодня применяется в основном в качестве модулятора нейропатической боли. Кроме того, будучи сильным анксиолитиком, препарат влияет на сопутствующие болевому синдрому расстройства сна и тревогу. В Европе прегабалин одобрен для лечения болевой диабетической нейропатии, постгерпетической невралгии (уровень доказательств А), центральной нейропатической боли, а также при генерализованном тревожном расстройстве. Большую популярность этот препарат приобрел благодаря высокой клинической эффективности, сопоставимой с трициклическими антидепрессантами и другими адъювантными анальгетиками, а также в связи с высокой безопасностью и хорошей переносимостью в разных возрастных группах, удобным дозированием (С. Toth, 2014).

Авторы из Испании недавно опубликовали результаты крупного исследования прегабалина в терапии рефрактерной нейропатической боли (E. Blanco Tarrío, R. Galvez Mateos, E. Zamorano Bayarri et al., 2013). Данное исследование интересно по нескольким причинам: 1) выборка была достаточно большой и отражала этиологическую структуру нейропатической боли в общей популяции; 2) исследование проводилось в условиях первичного звена здравоохранения, выбор терапии осуществлялся по усмотрению лечащего врача; 3) оценивалась эффективность данного лекарственного средства у пациентов, которые не ответили на предыдущую терапию.

Материал и методы

Данное исследование являлось продолжением предыдущего наблюдательного многоцентрового исследования по изучению распространенности нейропатической боли в Испании среди пациентов, которые обращались по поводу хронической боли к врачам первичного звена (E. Blanco et al., 2012). Диагностика нейропатического компонента хронической боли проводилась по опроснику DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions). Пациентов, которые отвечали критериям DN4 (минимум 4 из 10 баллов для диагностики нейропатической боли), после назначения терапии лечащими врачами наблюдали в течение 3 мес для оценки терапевтического ответа и удовлетворенности лечением.

В рамках первого исследования 792 врача обследовали 16 115 пациентов с болевыми жалобами, из них у 7327 (45,7%) по критериям DN4 определялся нейропатический компонент. Затем каждый врач включал первых пять своих больных в исследование эффективности терапии. Таких пациентов было 3893. После исключения 57 больных по причине плохого комплайенса осталось 3836 пациентов, данные которых были проанализированы. Решение о назначении тех или иных препаратов, монотерапии или комбинаций принимали только лечащие врачи. В статистический анализ эффективности включили данные только тех больных, которым впервые был назначен прегабалин.

Интенсивность боли в динамике и ее влияние на жизнедеятельность пациенты оценивали по краткому опроснику Brief Pain Inventory (BPI) от 0 (нет боли/нет влияния на жизнедеятельность) до 10 баллов (невыносимая боль, тотальное ограничение активности). Удовлетворенность лечением — по опроснику Satisfaction for Medication Questionnaire (SATMED-Q) от 0 (полная неудовлетворенность) до 100 баллов (максимальная удовлетворенность).

Результаты

Из 3836 пациентов 3516 (91,7%) завершили участие в исследовании. У 1670 больных применяли прегабалин, 173 (10,4%) пациента до этого не получали какого-либо лечения нейропатической боли, 1497 (89,6%) раньше принимали хотя бы один препарат кроме прегабалина.

В исследовании участвовали 59% женщин и 41% мужчин, средний возраст которых составлял $58,5 \pm 13,7$ года; у 71% пациентов отмечалась избыточная масса тела. Средний результат по опроснику DN4 составил $6,3 \pm 1,5$ балла (пороговое значение для диагностики нейропатической боли — 4 балла). Средняя длительность болевого синдрома — 0,9 года.

По этиологии и локализации нейропатической боли чаще всего диагностировалась радикулопатия (55%), реже невралгия (16,8%), нейропатия (11,9%), синдромы компрессии периферического нерва (10,7%), комплексный региональный болевой синдром (3,2%), плексопатии (2,6%), центральная нейропатическая боль (1,7%), онкологическая боль (1,6%), фантомная и другая боль, вызванная деафферентацией (1%), атипичная лицевая боль (0,8%) и другие виды боли (2,6%).

Средняя доза прегабалина составила 202 мг/сут. У 617 (36,9%) пациентов прегабалин применялся в качестве монотерапии, у 517 (30,9%) использовался еще один препарат, 536 (32,1%) принимали кроме прегабалина два и больше лекарственных средства.

Также оценивалось лечение, которое пациенты получали в течение последних 3 мес до включения в исследование. У большинства из них (61%) применялись нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и неопиатные анальгетики (58%). Антиконвульсанты с доказанной эффективностью в отношении нейропатической боли (в том числе габапентин) назначались всего в 9% случаев. За три месяца исследования применение НПВП и анальгетиков сократилось в два раза. Немедикаментозные методы обезболивания использовались до начала исследования у 43,4% пациентов, во время исследования — у 34,3%. Чаще всего применялись физиотерапевтические процедуры с локальным прогреванием.

На терапию ответили 843 (51,6%) из 1670 пациентов. Хорошим ответом считалось уменьшение интенсивности боли на 50% и более. Исходно 22% больных испытывали сильную боль, 75% — умеренную. Через 3 мес таких пациентов было 1 и 31% соответственно.

Через 3 мес отмечалось достоверное снижение интенсивности боли и ее влияния на жизнедеятельность по опроснику BPI: интенсивность уменьшилась с 6,4 до 2,9 балла, влияние на жизнедеятельность — с 6,3 до 2,8 балла ($p < 0,0001$).

Удовлетворенность пациентов лечением, которую оценивали по опроснику SATMED-Q, выросла за 3 мес вдвое пропорционально уменьшению интенсивности боли: со средних 35,2 балла до 76,8 ($p < 0,0001$).

Кроме того, были выполнены анализы эффективности прегабалина в зависимости от длительности, этиологии и исходной интенсивности боли.

Анализ по длительности болевого синдрома

По анамнезу боли пациенты были распределены следующим образом: менее 1 мес до включения в исследование — 356 больных, в течение 1–3 мес — 226, 3–6 мес — 292, 6–12 мес — 308, более 12 мес — 430. Пациентам с меньшей длительностью заболевания врачи пропорционально чаще назначали монотерапию прегабалином, чем прегабалин в комбинации с другими препаратами, — от 40% в группе менее 1 мес до 31% в группе более 12 мес соответственно.

Независимо от болевого анамнеза, интенсивность боли и ее влияние на жизнедеятельность достоверно уменьшились за 3 мес терапии с применением прегабалина во всех группах ($p < 0,0001$). В группах с длительностью боли менее 1 мес и в течение 1–3 мес эффективность лечения была самой высокой с достоверным отличием от остальных групп. Процент пациентов с хорошим ответом на терапию уменьшался пропорционально увеличению болевого стажа.

Анализ по этиологии боли

Наиболее многочисленную группу составили пациенты ($n=841$) с радикулярной болью. Из них 65% принимали прегабалин в составе комбинированной терапии, а 35% — в режиме монотерапии. В 34% случаев прегабалин комбинирувался с неопиатным анальгетиком, в 31% — с НПВП, в 15% — с опиатами, в 12% — с бензодиазепинами. Независимо от этиологии и локализации болевого синдрома, интенсивность боли и ее влияние на жизнедеятельность за 3 мес терапии прегабалином достоверно уменьшились. Лучшая динамика по опроснику BPI с достоверным отличием от остальных подгрупп отмечалась у пациентов с невралгиями и компрессионными синдромами. Наиболее высокий процент ответа на терапию прегабалином был

в подгруппах пациентов с комплексным региональным болевым синдромом (65,6%) и невралгиями (62,9%).

Анализ по исходной интенсивности боли

По результатам исходной самооценки интенсивности боли, больные, которые принимали прегабалин, распределились следующим образом: легкая — 364 пациентов, умеренная — 1120, тяжелая — 364. Количество назначенных врачами препаратов в подгруппе интенсивной боли было закономерно большим, чем в подгруппе легкой боли, — в среднем 2,3 против 1,9 соответственно. В то же время процент больных, которые получали монотерапию прегабалином или комбинированную терапию, по интенсивности боли не различался ($p=0,4028$). Динамика оценок по BPI в ходе лечения также была сопоставимой. Достоверное облегчение боли получили пациенты всех трех подгрупп. Также за 3 мес достоверно повысилась удовлетворенность лечением по опроснику SATMED-Q независимо от исходной тяжести болевого синдрома.

Обсуждение и выводы

Результаты этого исследования наглядно демонстрируют несоответствие реальной и рекомендованной терапии пациентов с нейропатической болью в условиях первичного звена здравоохранения европейской страны. Больше половины пациентов до начала исследования получали НПВП или неопиатные анальгетики, которые неэффективны при нейропатической боли. Только 9% больных принимали антиконвульсанты. Говорить о рефрактерности боли в данном случае некорректно, поскольку предыдущая терапия была неадекватной.

Демографические данные выборки пациентов с нейропатической болью достаточно репрезентативны. Преобладали женщины и лица пожилого возраста, что соотносится с результатами предыдущих исследований, проведенных в Испании (R. Galvez et al., 2006; M.J. Rodriguez et al., 2007) и других европейских странах (J.P. Dieleman et al., 2008). Этиологическая структура боли также соответствовала предыдущим данным, основной причиной была радикулопатия (55%).

Прегабалин как препарат монотерапии или входящий в состав комбинированной терапии показал высокую эффективность при разных видах нейропатической боли. Большинство пациентов (90%) до начала исследования уже получали медикаментозное лечение хотя бы одним препаратом, но никогда прежде не принимали прегабалин. Процент хорошего ответа на терапию прегабалином (51,6%) сопоставим с результатами похожего исследования A. Navarro и соавт. (2011), которое также проводилось в условиях рутинной практики: 52,1% ответивших на комбинированную терапию и 57,9% — на монотерапию данным препаратом.

Вследствие редукции болевого синдрома удовлетворенность лечением пропорционально увеличилась вдвое. Пациенты с невралгией, компрессионными синдромами и меньшей длительностью болевого синдрома до начала лечения лучше отвечали на терапию прегабалином. Следует отметить, что в перечисленных группах прегабалин чаще применялся в режиме монотерапии. Комбинированная терапия нейропатической боли является обычной клинической практикой и может обеспечить лучший результат (J.H. Vranken, 2009), но в данном случае монотерапия прегабалином оказалась более эффективной.

В то же время пациентам с разной интенсивностью боли врачи назначали монотерапию и комбинированную терапию в одинаковых пропорциях, и эффективность терапии при разном исходном состоянии больных также оказалась сопоставимой.

Поскольку статистический анализ был рассчитан только на оценку данных пациентов, которым назначали прегабалин, не было возможности сравнить его эффективность с другими препаратами. В большинстве случаев прегабалин комбинировали с неопиатными анальгетиками или НПВП (32 и 26% соответственно), и только у 22% пациентов — с другими препаратами, рекомендованными при нейропатической боли (антидепрессантами или опиатами). Поэтому у остальных (78%) пациентов терапевтический эффект был обусловлен скорее всего именно прегабалином.

Таким образом, согласно результатам этого исследования, прегабалин в режиме монотерапии или в составе комбинированной терапии оказывает выраженный терапевтический эффект у пациентов с разными видами нейропатической боли, в том числе у тех, которые не отвечали на предыдущую терапию.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

