

E. Raptis, MD, A. Vadalouca, E. Stavropoulou, E. Argyra, A. Melemini, I. Sifaka

# Сравнительная оценка эффективности прегабалина и опиоидных анальгетиков в терапии опухоль-ассоциированной нейропатической боли (ОАНБ)

**Результаты открытого проспективного рандомизированного исследования показывают, что раннее использование прегабалина в лечении ОАНБ может обеспечивать более качественный контроль над нейропатическим компонентом болевого синдрома, а также оказывать опиоидсберегающий эффект.**

Опухоль-ассоциированная нейропатическая боль — часто встречающееся осложнение в онкологической практике, вызванное либо самой опухолью, либо противоопухолевой терапией. Использование алгоритмов лечения в предложенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 3-ступенчатой лестнице обезболивания обеспечивает снижение выраженности симптомов у большинства онкологических пациентов. Тем не менее есть основания полагать, что опиоиды могут быть менее эффективными при нейропатической боли (НБ) по сравнению с ноцицептивной, поскольку часто возникает необходимость использования их в более высоких дозах. Данные исследований у пациентов с неонкологическими заболеваниями продемонстрировали эффективность прегабалина в терапии НБ. Сравнительная эффективность и безопасность применения опиоидных анальгетиков и прегабалина в лечении ОАНБ ранее не изучались, став целью представленного исследования.

## Дизайн исследования

В исследование были включены пациенты с онкологическими заболеваниями разных локализаций (рак грудной железы, легкого, простаты, эндометрия, яичников, шейки матки, органов желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, колоректальный рак и др., с наличием или отсутствием костных метастазов) на поздних стадиях. В исследование включались больные с ожидаемой продолжительностью жизни  $\geq 2$  мес, в возрасте старше 18 лет, с сохраненными функциями печени и почек, а также показателем интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале VAS  $> 4$ . У пациентов отмечалась резистентность к комбинации кодеина (не менее 180 мг/сут) с парацетамолом (не менее 2400 мг/сут), нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и метилпреднизолона (не менее 8 мг/сут, при необходимости).

В рамках исследования в общей сложности 120 участников с подтвержденным диагнозом НБ были рандомизированы в две группы и получали перорально прегабалин или трансдермально фентанил в течение 28 дней с последовательным увеличением доз. Группы пациентов были сбалансированы по среднему возрасту (61,2 года для группы прегабалина и 63,2 года для группы фентанила) и гендерным показателям. Представители первой группы получали прегабалин в начальной дозе 75 мг/день, с титрованием дозы на 75 мг каждые 3 дня (или позже, в зависимости от переносимости), до достижения дозы 600 мг/день в два приема, либо до достижения надлежащего контроля над болью или появления признаков ухудшения переносимости. У представителей второй группы применялся трансдермально фентанил (25 мкг/ч) с увеличением дозы на 25 мкг/ч каждые 72 ч (или позднее, исходя из переносимости) до суммарной дозы 150 мкг/ч или до достижения надлежащего контроля над болью или появления признаков ухудшения переносимости. Замена трансдермального пластыря каждые 48 ч разрешалась пациентам с признаками ускоренного выведения препарата. При титровании использовался критерий удовлетворенности (SaCr), специально разработанный коллективом авторов для данного исследования, в котором определялся уровень боли, расцениваемый как удовлетворительный для больных. Критерий SaCr определялся как: SaCr = PS + (VASn  $\leq 4$ ) + (VASn  $\leq 0,7 \times$  VASb), где PS — отчет пациента об удовлетворенности лечением; VASn — текущий показатель VAS; VASb — исходный показатель VAS. Согласно SaCr, титрование доз продолжалось до тех пор, пока больной не сообщил об удовлетворенности терапией, был достигнут показатель шкалы VAS  $\leq 4$ , а также снижение выраженности боли не менее 30% по сравнению с исходным. Пациенты без ответа на лечение максимальными дозами препаратов (600 мг прегабалина или 150 мкг/ч фентанила) исключались из исследования. В обеих группах, при необходимости, разрешалась и учитывалась на протяжении всего исследования прием 2% раствора морфина для перорального применения. Оценка интенсивности боли по шкале VAS и регистрация нежелательных явлений проводились каждые 3 дня.

Первичной конечной точкой исследования была разница между группами в процентном соотношении больных, достигших снижения показателя шкалы VAS на 30% по сравнению с исходным. Вторичные конечные точки включали:

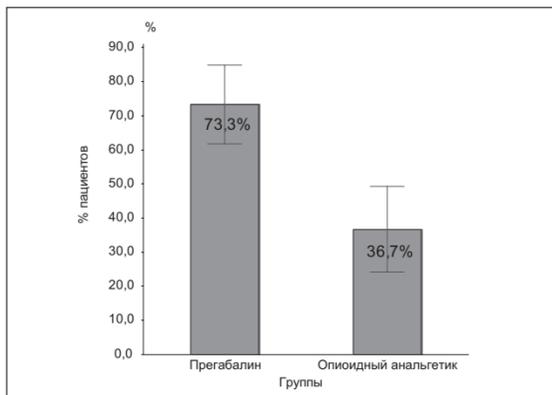
- различия между группами в среднем показателе боли по шкале VAS от исходного;
- разницу в окончательных средних показателях боли по шкале VAS в двух группах после 4 нед лечения;

- несходство в количестве пациентов, достигших SaCr, а также удовлетворенных лечением;
- разницу в количестве пациентов (%), достигших значения по шкале VAS  $\leq 4$  (купирование боли), между двумя группами.

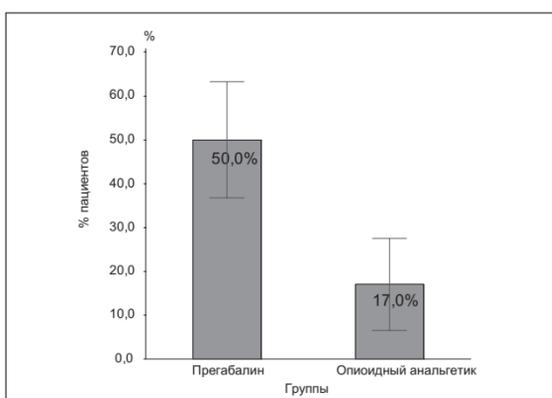
Кроме того, оценивалось количество пациентов (%), нуждающихся в применении морфина, появление нежелательных явлений, а также количество случаев прекращения терапии по причине плохой переносимости.

## Результаты

Из общего числа участников исследование завершили в общей сложности 88,3% больных, причем для группы прегабалина этот показатель составил 95%, а для группы фентанила — 81,7%. Из общего числа пациентов 55% достигли первичной конечной точки (снижение показателя шкалы VAS на 30% по сравнению с исходным). В группе прегабалина данный показатель составил 73,33% (44 участника), по сравнению с 36,67% (22 пациента) в группе фентанила (рис. 1). Снижение показателя по шкале VAS как минимум на 50% было достигнуто у 50% больных из группы прегабалина по сравнению с 17% в группе фентанила (рис. 2).



**Рис. 1. Процентное соотношение пациентов со снижением показателей по шкале VAS по крайней мере на 30% от исходного уровня (с доверительным интервалом 95%) в обеих группах (первичная конечная точка исследования)**

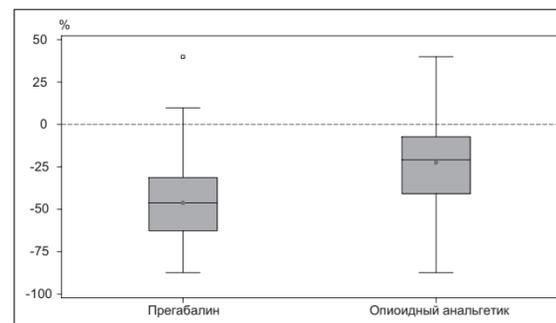


**Рис. 2. Процентное соотношение пациентов, достигших снижения выраженности боли по шкале VAS не менее чем на 50% от исходного уровня (с доверительным интервалом 95%) в обеих группах**

В когорте пациентов, которые достигли конечной точки, отмечено статистически значимое процентное изменение выраженности боли для больных, получавших прегабалин (-58% по сравнению с -50% в группе фентанила;  $p=0,0292$ ).

Важно отметить, что в общей популяции пациентов, независимо от достижения конечной точки, средний фактический показатель по шкале VAS и его изменение в процентах в конце исследования статистически значимо различались между группами ( $4,2 \pm 1,9$  против  $5,6 \pm 2,0$  и 46% против 22% соответственно), принимавшими прегабалин или опиоидные анальгетики ( $p < 0,0001$ ; рис. 3).

Критерия SaCr достигли 53,3% больных в группе прегабалина и 21,7% пациентов в группе фентанила ( $p < 0,0001$ ). Удовлетворенность уровнем контроля над болью отметили 63,3% участников в группе прегабалина и 30,0% в группе фентанила при условии положительного ответа ( $p < 0,0001$ ) в конце исследования. Количество пациентов, нуждавшихся в применении морфина, составило 38,3% в группе прегабалина и 51,7% в группе, получавшей фентанил ( $p=0,142$ ).



**Рис. 3. Распределение изменений показателей шкалы VAS от исходного уровня в группах. Высота «коробки» — это расстояние между показателем 25% и 75%, полоски внутри «коробки» — медианы, точка — среднее значение. «Усы» обозначают минимальное и максимальное значение за исключением выпадающих значений (выпадающее значение отмечено в группе прегабалина)**

Нежелательные явления были зарегистрированы у 26,7% в группе прегабалина и у 56,7% больных в группе фентанила ( $p=0,009$ ). Интенсивность большинства побочных эффектов была расценена как умеренная, не было выявлено новых или неожиданных побочных явлений. В группе прегабалина наиболее частыми нежелательными явлениями были тошнота и сонливость, в группе фентанила — тошнота, сонливость и головокружение. По причине плохой переносимости прекратили лечение в общей сложности 10 (16,7%) пациентов из группы фентанила и 3 (5%) больных из группы прегабалина.

## Обсуждение

Несмотря на то что некоторые исследования показали, что НБ может быть устойчивой к терапии опиоидными анальгетиками, согласно самым последним данным применение опиоидных анальгетиков в высоких дозах может снижать выраженность НБ, но при этом увеличивается количество нежелательных явлений. Более того, полученные данные, подтверждающие, что опиоидные анальгетики могут быть более эффективными для лечения периферической НБ по сравнению с центральной. Ведение пациентов, у которых отмечается НБ, с применением опиоидов может быть еще более затруднено при наличии опиоидиндуцированной гипералгезии.

Прегабалин был выбран для данного исследования как относительно новый препарат в арсенале лекарственных средств, разрешенных для терапии НБ, обладающих улучшенным фармакокинетическим и профилем безопасности по сравнению с препаратами, применяющимися уже в течение длительного периода времени.

Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что прегабалин более эффективен, чем трансдермальная форма фентанила, в лечении НБ у онкологических пациентов. В целом за счет применения фентанила удалось снизить выраженность болевого синдрома не менее чем на 30% примерно у трети больных, тогда как в группе прегабалина этот показатель составил 73% участников. Кроме того, прегабалин продемонстрировал лучшую переносимость, чем фентанил. В группе прегабалина отмечалось меньшее количество нежелательных явлений, большее количество пациентов завершили лечение. В исследовании не было обнаружено связи между возрастом, полом больных и исходными показателями шкалы VAS или выраженностью ее изменения, что подтверждено данными многофакторного анализа.

Авторы исследования отмечают, что для определения оптимальных подходов к ведению онкологических больных с НБ и улучшения качества жизни необходимо дальнейшее проведение дальнейших масштабных клинических исследований.

Результаты представленного исследования указывают на то, что нейропатический компонент болевого синдрома у онкологических пациентов более эффективно отвечает на терапию прегабалином по сравнению с сильными опиоидными анальгетиками, такими как трансдермальная форма фентанила. Опиоиды остаются золотым стандартом в лечении боли у онкологических больных. Однако при очевидном присутствии нейропатического компонента, клиницистам необходимо своевременно, до увеличения дозы опиоидных анальгетиков, в схему лечения включить прегабалин.

Прегабалин может снижать потребность в опиоидах при ОАНБ. Кроме того, раннее назначение прегабалина снижает риск нежелательных явлений, связанных с применением опиоидных анальгетиков в более высоких дозах.

Список литературы находится в редакции.  
Статья печатается в сокращении.  
Pain Practice, Vol. 14, Issue 1, 2014 32-42.

Перевод с англ. Катерины Котенко

Статья напечатана при поддержке Представительства «Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн в Украине».