

Боль, тревога, нарушения сна — три мишени для прегабалина при нейропатических болях в спине

Резюме. Статья посвящена преимуществам прегабалина в качестве средства первой линии медикаментозной терапии пациентов с хроническими нейропатическими болями в спине. Анальгезирующий эффект препарата в сочетании со способностью корректировать нарушения сна и психоэмоционального состояния позволяет достичь терапевтического успеха даже при тяжелых, резистентных к традиционной терапии формах заболевания. Среди других достоинств препарата прегабалина — высокий профиль безопасности, отсутствие межлекарственных взаимодействий, позволяющие применять его у пациентов с полиморбидностью, у лиц пожилого возраста.

Ключевые слова: нейропатические боли; дорсалгия; хронические боли в нижней части спины, нарушения сна; психоэмоциональное состояние; тревожность; прегабалин

Боль в спине является одним из основных поводов для обращения за медицинской помощью и ведущей причиной инвалидности в большинстве стран мира: в течение жизни ее испытывают более 80 % жителей планеты, а у 20 % боль становится хронической [1]. Наиболее часто патогенез этого симптома является смешанным и включает как ноцицептивный, так и нейропатический компонент, который, по данным популяционных исследований, доминирует у 29–40 % пациентов с хроническими болями в нижней части спины (ХБНС) [2].

Доказано, что у пациентов с нейропатической болью повышается частота развития тревожно-депрессивных расстройств, а у более половины (по некоторым данным, до 67–88 %) развиваются нарушения сна [3]. Примечателен тот факт, что инсомния формируется вне зависимости от степени тяжести болей, увеличивая при этом риск их хронизации [2, 4]. Проведенное в Германии масштабное популяционное исследование [5], охватившее более 15 тыс. пациентов с нейропатическими болями, из которых 3800 страдали дорсалгиями, выявило существенную гиподиагностику нарушений сна, нередко связанную с их недооценкой самими пациентами: инсомния на момент включения в исследование была диагностирована менее чем у 30 % пациентов, тогда как подсчет Питтсбургского индекса качества сна (PSQI) позволил выявить нарушения сна у 78–87 % обследованных.

Патогенез нейропатической боли в спине включает в себя повреждение и сенсибилизацию ноцицепторов,

дисбаланс процессов активации и центрального торможения нейронов, изменение функций и структуры мозга, вызываемые хронической болью и приводящие к сохранению паттерна боли даже после устранения ее причины [6]. В соответствии с биопсихосоциальной концепцией «болевого заболевания» наличие нейропатического компонента ХБНС способствует расширению симптомокомплекса боли, значительно усугубляет ее негативное воздействие на основные параметры жизнедеятельности [7]:

- физическую активность — снижение ежедневной активности и работоспособности;

- психоэмоциональное состояние — дисфория, тревожность, депрессия, когнитивные нарушения;

- сон — укорочение продолжительности, нарушение структуры сна, сонливость в дневные часы;

- семейные и социальные взаимоотношения — психологические расстройства отрицательно сказываются на качестве жизни людей, составляющих ближайшее окружение пациентов.

Современная стратегия ведения пациентов с нейропатической болью в спине рассматривает параметры боли, сна и функциональной активности пациента в качестве интегральных характеристик, определяющих течение и исход заболевания, которые должны непременно учитываться при разработке тактики лечения и оценке его эффективности [2].

На сегодняшний день в Украине продолжает действовать утвержденный Приказом МЗ Украины (№ 311 от 25.04.2012) «Уніфікований клінічний протокол

паліативної медичної допомоги при хронічному больовому синдромі», передбачаючий використання в медикаментозній терапії нейропатическої болю так названих «адьювантних» лікарських засобів, в тому числі прегабаліна, що належить до підгрупи «протиепілептичні (протиепілептичні) препарати» [8].

Практически все международные и национальные клинические руководства (применение которых в Украине разрешено согласно Приказу МЗ Украины № 1422 от 29.12.2016), среди которых одобренные Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) [9] и Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS) [10], рекомендуют назначение габапентиноидов, в первую очередь прегабаліна, в качестве препаратов первой линии терапии нейропатической боли. В недавно опубликованном обзоре перспективных направлений диагностики и лечения этой патологии отмечена полипотентность габапентиноидов по отношению к различным структурам ЦНС, дающая возможность влиять не на одну конкретную мишень, а сразу на несколько процессов, что и определяет их значение в качестве средств первой линии терапии [11].

В основе механизма позитивного воздействия прегабаліна при нейропатической боли лежит связывание с альфа-2-дельта-протеином — субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов (VGCC — voltage gated Ca^{2+} channels), приводящее к уменьшению выхода в межсинаптическую щель глутамата и нейропептидов (субстанции P, кальцитонин-ген-связанного белка) и ингибированию стимуляции NMDA в пресинаптических окончаниях нейронов ЦНС [12]. С воздействием на VGCC связывают аналгетические, протиепілептические, анксиолитические эффекты препарата. Важно отметить, что прегабаліна действует исключительно на активированные VGCC-каналы, что повышает его профиль безопасности.

Прегабаліна имеет целый ряд преимуществ, обеспечивающих более высокую эффективность и безопасность в сравнении с габапентином: в 6 раз большую аффинность к $\alpha 2$ - δ -протеину, более высокую и не зависящую от дозы биодоступность (порядка 90 %), линейность фармакокинетики (что позволяет точно рассчитать дозу препарата), более раннее начало терапевтического действия (в течение 1 часа, у габапентина — около 3 часов) [13, 14]. Прегабаліна практически не метаболизируется в организме, не связывается с белками плазмы крови, выводится почками в неизмененном виде — эти свойства исключают наличие гепатотоксичности и влияния на биотрансформацию и активность других препаратов, расширяют возможности применения этого лекарственного средства у пациентов с полиморбидностью, при полипрагмазии.

В многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) продемонстрирована эффективность и безопасность применения прегабаліна не только при ХБНС, но и в терапии других состояний, способных стать причиной болей в спине, в том числе при постгерпетической невралгии, диабетической периферической нейропатии, посттравма-

тической и постоперационной нейропатической боли, фибромиалгии, при патологии спинного и головного мозга [15, 16]. Многими исследователями была отмечена способность прегабаліна, благодаря выраженной анксиолитической активности и коррекции нарушений сна, успешно воздействовать на психоэмоциональный компонент боли [2, 17, 18].

Эти данные нашли подтверждение в реальной клинической практике благодаря проведенному T. Taguchi et al. (2015) 8-недельному проспективному наблюдательному исследованию, охватившему более трехсот наблюдавшихся амбулаторно пациентов со средней и высокой степенью тяжести нейропатической боли при ХБНС, сопровождающейся болями в ногах (ниже уровня колен), продолжительностью ≥ 3 месяцев и резистентной к предшествующей терапии аналгетиками (в течение ≥ 3 месяцев) [2]. Прегабаліна в виде монотерапии или в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) назначался в варьированной дозировке 25–300 мг/сут (что отражает диапазон доз в реальной клинической практике); в группу сравнения вошли пациенты, получавшие стандартную терапию с применением аналгетиков (НПВП у 95,4 %). Авторами особо отмечено, что показатель интенсивности боли по данным числовой рейтинговой шкалы (NRS — Numerical Rating Scale) в группе прегабаліна оказался значительно выше, чем в группе сравнения (NRS соответственно 6,3 и 5,8).

Динамика связанных с болью нарушений сна (в соответствии со шкалой PRSIS — Pain-Related Sleep Interference Scale) к 8-й неделе терапии, выбранная в качестве первичной конечной точки, продемонстрировала достоверные позитивные сдвиги PRSIS у пациентов, получавших прегабаліна: показатель динамики PRSIS уже на 4-й неделе наблюдения значительно превысил соответствующее значение в группе стандартной терапии, превзойдя его в 3 раза к моменту завершения исследования.

Прием пациентами прегабаліна не только привел к существенному улучшению сна, но и значительно уменьшил интенсивность болей и повысил функциональную активность. Снижение NRS у пациентов, получавших прегабаліна, было вдвое большим, чем в группе сравнения; при этом достоверно большей оказалась и доля пациентов с клинически значимым ($NRS \geq 30$ %) и клинически существенным ($NRS \geq 50$ %) снижением интенсивности боли (соответственно 54,6 и 39 % в группе прегабаліна; 37,1 и 20 % — в группе аналгетиков). К 8-й неделе терапии в группе прегабаліна было достигнуто статистически достоверное (на 38 %) повышение показателя функционального статуса (согласно опроснику RMDQ — Roland Morris Disability Questionnaire).

Улучшение сна и уменьшение боли закономерно отразились на положительной динамике индекса общего состояния здоровья (опросник VQ EQ-5D-5L) и показателей общего впечатления от изменений состояния здоровья по мнению пациента (PGI-C — Patient global impression of change) и лечащего врача (CGI-C —

Clinician global impression of change). В группе прегабалина улучшение отметили 74,4 % пациентов и 80,8 % их врачей, тогда как стандартной терапией были удовлетворены 44,1 % пациентов (11,8 % зафиксировали ухудшение состояния) и 45,4 % врачей. За время наблюдения не было выявлено сколько-нибудь серьезных побочных реакций на прегабалин, лишь у небольшого числа пациентов отмечалась сонливость (13,4 %) и головокружение (10,8 %).

Полученные японскими учеными результаты засвидетельствовали, что в условиях реальной практики использование прегабалина (в виде монотерапии или в комбинации с анальгетиками) у пациентов с нейропатическими болями в спине является эффективным и безопасным, позволяет достигнуть значительной положительной динамики болевого синдрома, ассоциированных с болью нарушений сна, функциональной активности и общего состояния здоровья, предоставляя пациентам возможность существенно улучшить качество жизни при этой резистентной к традиционной терапии и сложной в повседневном уходе патологии.

Авторы исследования допускают, что отмеченная позитивная динамика обусловлена не только анальгезирующим эффектом прегабалина, но и его воздействием на ассоциированные с болью нарушения сна. Представленные данные также красноречиво свидетельствуют о том, что увеличение продолжительности терапии прегабалином свыше 4 недель позволяет достичь более выраженного и стойкого контроля над основными проявлениями симптомокомплекса болей в спине нейропатической природы, в особенности у пациентов с торпидным, неконтролируемым приемом анальгетиков, тяжелым течением этой патологии.

Среди разнообразия одобренных для применения в Украине торговых марок прегабалина хотелось бы отметить препарат Судорега® («Д-р Редди's Лабораторис Лтд.»), выпускаемый в форме капсул с содержанием активного вещества 75 и 150 мг. Наличие двух дозировок дает возможность путем титрования подобрать индивидуальную для каждого пациента оптимальную дозу, тем самым обеспечивая надежный терапевтический эффект в сочетании с минимальным риском побочного действия. Лечение препаратом рекомендуется начинать с дозы 150 мг в сутки, разделенной на 2 приема — 1 капсула по 75 мг в утренние часы и вечером за час до сна. При недостаточной эффективности с 4-го дня терапии доза может быть повышена до 300 мг в сутки, а при необходимости на 8-й день от начала приема препарата ее можно увеличить до максимальной — 600 мг в сутки.

Как свидетельствуют результаты работы Т. Taguchi et al. [2] и ряда других авторов [17, 18], увеличение продолжительности терапии прегабалином (до 12–52 недель) повышает ее эффективность и устойчивость клинического ответа, не увеличивая при этом частоту побочного действия [2, 17, 18]. Исходя из этого, длительность приема препарата определяется индивидуально, но должна составлять около 1–3 мес.

Следует подчеркнуть, что помимо соответствия оригинальному препарату по основным характеристикам эффективности и безопасности, подтвержденного исследованиями биоэквивалентности [19], важным преимуществом препарата Судорега® является его относительно приемлемая цена [20]. Это позволяет значительно снизить общую стоимость терапии, повысить compliance пациентов и особенно актуально при назначении длительных или повторных курсов лечения; у пациентов с полиморбидностью, вынужденных принимать большое количество других лекарственных средств.

Выводы

Прегабалин является средством первой линии лечения нейропатических болей в спине и характеризуется высоким профилем эффективности, переносимости и безопасности [21]. Разнонаправленное воздействие прегабалина на основные причины формирования хронической нейропатической боли, включающее наряду с анальгезирующим эффектом купирование нарушений сна, улучшение физической активности и общего самочувствия, дает возможность значительно повысить качество жизни пациентов, достичь терапевтического успеха даже при тяжелых, резистентных к традиционной терапии формах заболевания.

Список литературы

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet*. 2016 Oct 8; 388(10053): 1545–1602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31678-6.
2. Taguchi T., Igarashi A., Watt S. 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 // *J. Pain Res.* 2015 Aug 5; 8: 487–497. doi: 10.2147/JPR.S88642.
3. Finan P.H., Goodin B.R., Smith M.T. The association of sleep and pain: An update and a path forward // *Pain*. 2013; 14(12): 1539–1552. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.007>
4. Кукушкин М.Л., Полужтков М.Г. Современные представления о хронической боли и ее отношении к состоянию сна // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2017. — Вып. 2. — С. 19–27; doi.org/10.17116/jnevro20171174219-27
5. Toelle T.R., Varvara R., Nimour M., Emir B., Brasser M. Pregabalin in Neuropathic Pain Related to DPN, Cancer and Back Pain: Analysis of a 6-Week Observational Study // *The Open Pain Journal*. 2012; 5: 1–11. doi: 10.2174/1876386301205010001
6. Якунов Э.З., Якунова С.П., Муслимова Е.А. Мультивекторный характер купирования острой и хронической боли и необходимость использования копинг-стратегий ее преодоления // *Журнал неврологии и психиатрии*. — 2015. — № 12. — С. 98–104 doi: 10.17116/jnevro201511511298-103
7. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. — 2013. — № 1. — С. 30–36.
8. http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/311_2012/dod_311_2ykpmd.pdf

9. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations // *The Lancet Neurology*. 2015; 14(2): P. 162-173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
10. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // *Eur. J. of Neurology*. 2010; Vol. 17: P. 1113-1123.
11. Alles S.R.A., Smith P.A. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol Rev*. 2018 Apr; 70(2): 315-347. doi: 10.1124/pr.117.014399.
12. Verma V., Singh N., Singh Jaggi A. Pregabalin in Neuropathic Pain: Evidences and Possible Mechanisms // *Current Neuropharmacology*. 2014; 12(1): P. 44-56. doi:10.2174/1570159X1201140117162802
13. Fudin J. How Gabapentin Differs From Pregabalin // *Pharmacy Times*, 2015. Sept. 22, <http://www.pharmacytimes.com/contributor/jeffrey-fudin/2015/09/how-gabapentin-differs-from-pregabalin>
14. Bockbrader H.N., Wesche D., Miller R.A., Chapel S., Janiczek N., Burge P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin // *Clin. Pharmacokinet*. 2010; 49(10): P.661-669.
15. Schug S.A., Parsons B., Almas M., Whalen E. Effect of Concomitant Pain Medications on Response to Pregabalin in Patients with Postherpetic Neuralgia or Spinal Cord Injury-Related Neuropathic Pain // *Pain Physician*. 2017 Jan-Feb; 20(1): E53-E63.
16. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C., Sadosky A., Desai P., Jalundhwala Y, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions // *Int. J. Clin. Pract*. 2014 Jul; 68(7); P. 900-918. doi: 10.1111/ijcp.12411.
17. Onouchi K., Koga H., Yokoyama K., Yoshiyama T. An open-label, long-term study examining the safety and tolerability of pregabalin in Japanese patients with central neuropathic pain // *J. Pain Res*. 2014; 7: 439-447.
18. Ogawa S., Arakawa A., Hayakawa K., Yoshiyama T. Pregabalin for Neuropathic Pain: Why Benefits Could Be Expected for Multiple Pain Conditions. // *Clin. Drug. Investig*. 2016 Nov; 36(11): P. 877-888.
19. TGA Австралії: реєстрація ARTG № 263081, 263055, 263074; Режим доступу, 09 2017: http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=263081. http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=record&meta_i=263055. <http://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?collection=tga-artg&profile=28>.
20. Дослідження «Фармстандарт» компанії «Моріон»: дослідження ринку лікарських засобів України в сегменті АТХ.
21. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/web-siteresources/con763744.pdf>

Підготувала к.м.н. **Викторія Николаєнко** ■

Ніколаєнко В.

Біль, тривога, порушення сну — три мішені для прегабаліну при нейропатичних болях в спині

Резюме. Стаття присвячена перевагам прегабаліну (препарат Судорега®) як засобу першої лінії медикаментозної терапії пацієнтів із хронічними нейропатичними болями в спині. Анальгезуючий ефект препарату в поєднанні зі здатністю коригувати порушення сну і психоемоційного стану дозволяє досягти терапевтичного успіху навіть при тяжких, резистентних до традиційної терапії формах захворювання.

Серед інших переваг препарату Судорега® — високий профіль безпеки, відсутність міжлікарських взаємодій, що дозволяють застосовувати його в пацієнтів із поліморбідністю, в осіб похилого віку; цінова доступність.

Ключові слова: нейропатичні болі; дорсалгія; хронічні болі в нижній частині спини, порушення сну; психоемоційний стан; тривожність; прегабалін

V. Nikolaienko

Pain, anxiety, sleep disturbances — three targets for pregabalin with neuropathic back pain

Abstract. The article deals with the advantages of pregabalin (Sudorega®) as a first-line drug for patients with chronic neuropathic back pain. Analgesic effect of the drug in combination with the ability to correct sleep disturbances and psychoemotional state allows achieving therapeutic success even in severe forms of the disease resistant to traditional therapy. Among other

advantages of Sudorega® — a high safety profile, the absence of drug-drug interactions, which allow it to be used in patients with polymorbidity, in the elderly; price affordability.

Keywords: neuropathic pain; dorsalgia; chronic low-back pain; sleep disturbances; psychoemotional state; anxiety; pregabalin