

Ефективність прегабаліну в лікуванні нейропатичного болю у пацієнтів із остеоартрозом

У статті представлено сучасні підходи стосовно діагностики та ефективного лікування нейропатичного компонента хронічного болювого синдрому при остеоартрозі.

Ключові слова: нейропатичний біль, остеоартроз, AUSCAN, прегабалін.

Остеоартроз – гетерогенна група захворювань різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними проявами й наслідками, в основі яких лежить ураження всіх елементів суглоба, передусім суглобового хряща, а також субхондральних відділів кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, періартикулярних м'язів. Зазначені зміни відбуваються поступово в результаті того, що травмування суглобового хряща при навантаженні перевищує швидкість його фізіологічного оновлення [1].

Остеоартроз – одне із найбільш поширених дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів, на яке страждає від 6,4 до 12% населення світу. На дане захворювання припадає майже 80% у загальній структурі патології суглобів в осіб старше 60 років, у 10-30% випадків воно призводить до непрацездатності різного ступеня. За останні 30-60 років зафіксовано зростання захворюваності на остеоартроз у 5-9 разів [1].

До основних клінічних проявів остеоартрозу належать біль, деформація суглобів та порушення їхньої функції. Патогенетичні механізми виникнення та прогресування цього захворювання досить різноманітні, тому, як наслідок, воно характеризується багатокомпонентним болювим синдромом.

Багатокомпонентність болювого синдрому при остеоартрозі

Біль при остеоартрозі поділяється на інтраартикулярний, пов'язаний із ушкодженням внутрішніх структур суглоба, параартикулярний, пов'язаний із ураженням навколосуглобового апарату, й екстраартикулярний, пов'язаний із супутнім ураженням інших органів та систем. Також виділяють гострий болювий синдром, етіологією якого є активний запальний процес (синовіт), та хронічний, який виникає внаслідок ішемічних, нейротрофічних, фіброзно-склеротичних порушень, що зумовлюють дистрофічні й запальні зміни тканин усередині та навколо суглоба [2-4].

Вищезазначені зміни у структурах суглоба виступають джерелом патологічної болювої імпульсації та, як наслідок, призводять до явища сенситизації (патологічного процесу в нервовій тканині, що характеризується підвищеною її збудливістю). Виділяють периферичну сенситизацію, тобто збільшення збудливості периферичних болювих рецепторів (ноцицепторів) у відповідь на запалення, і центральну сенситизацію – підвищення збудливості нейронів у центральній нервовій системі (ЦНС) за тривалої дії болювого подразника. Центральна сенситизація розвивається як наслідок периферичної. На цій стадії ноцицептори вже проявляють спонтанну активність, навіть за відсутності периферичної стимуляції.

Дослідження останніх років підтвердили, що біль при остеоартрозі за своїм походженням має не лише запальний (ноцицептивний), а й нейропатичний характер, і пов'язаний з ним скарги виявляються у 19-38% пацієнтів [6-8]. У дослідженнях вітчизняних авторів нейропатичний компонент болювого синдрому виявляли у 81-84% пацієнтів із остеоартрозом колінних суглобів (Семенів І.П. та співав., 2012).

Явище периферичної сенситизації у пацієнтів із остеоартрозом можна визначити за допомогою кількісного сенсорного тестування, а за допомогою нейровізуалізації структур мозку – виявити підвищену збудливість ЦНС, а саме передньої поясної кори, острівцевої частки та таламуса [13, 14].

Нейропатичний біль характеризується онімінням, печінням, парестезіями та часто підвищеною реакцією на болюве подразнення (гіпералгезія) або доторкання (гіперестезія), а також сприйняттям незначущого подразнення

як болювого (алодинія), він підсилюється вночі та послаблюється під час рухової активності [5].

Останні повідомлення свідчать, що багато пацієнтів з остеоартрозом відчувають постійний біль навіть після призначення лікування відповідно до рекомендацій Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), що включають парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ін'єкції в суглоби. Аналізуючи сучасні дані, можна дійти висновку, що зазначені терапевтичні схеми впливають лише на запальний компонент болювого синдрому й не впливають на нейропатичний. Саме тому важливою складовою ефективного лікування хворих із остеоартрозом є виявлення нейропатичного компонента в рамках хронічного болювого синдрому, а також призначення препаратів для корекції нейропатичного болю.

Саме з цією метою доцільним є призначення прегабаліну – синтетичного аналога гама-аміномасляної кислоти, найважливішого гальмівного нейромедіатора ЦНС людини. У більш ніж 120 країнах світу прегабалін схвалений для лікування нейропатичного болю, адже в патогенезі останнього ключову роль відіграє підвищена збудливість нервової системи. Прегабалін зв'язується у ЦНС із додатковою субодиницею ($\alpha 2$ - δ -білок) потенціалзалежних кальцієвих каналів, зумовлюючи анальгетичний, протисудомний та анксиолітичний ефекти.

Результати досліджень прегабаліну у терапії остеоартрозу

На сьогодні існує ціла низка наукових досліджень із високим рівнем доказовості, в яких було продемонстровано ефективність й успішність призначення прегабаліну при лікуванні пацієнтів із остеоартрозом.

Так, у подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) було доведено ефективність прегабаліну у зменшенні болювого синдрому в пацієнтів із остеоартрозом суглобів кистей [9]. У дослідженні брали участь 65 пацієнтів віком 40-75 років із сумарним показником за числовою рейтинговою шкалою болю (Numeric Rating Scale for pain, NRS) ≥ 5 . Пацієнти були рандомізовані на три групи відповідно до призначених препаратів: дулоксетин, прегабалін та плацебо. Первинною кінцевою точкою був показник вираженості болю за NRS, а вторинною – динаміка індексу функціональної активності (Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index, AUSCAN) суглобів кистей та сенсорного тестування. За результатами дослідження через 13 тижнів у групі прегабаліну було виявлено суттєве зменшення болю за показниками шкал NRS і AUSCAN та поліпшення функції суглобів за оцінкою AUSCAN. При цьому не було виявлено різниці в аналогічних показниках між групами дулоксетину та плацебо ($p > 0,05$). Науковці дійшли висновку, що анальгетики центральної дії, а саме прегабалін, статистично значуще покращують результати лікування болювого синдрому з нейропатичним компонентом при остеоартрозі кистей.

Отримані результати збігаються з висновками ще одного подвійного сліпого РКД [10], в якому пацієнти з остеоартрозом ($n=85$) були рандомізовані у групи лікування дулоксетином (у дозовій дозі ≤ 60 мг), прегабаліном (≤ 300 мг) та плацебо. В якості основних критеріїв ефективності лікування оцінювали динаміку болювих відчуттів за показником AUSCAN та за візуально-аналоговою шкалою (Visual Analogue Scale, VAS). Також визначали функціональні зміни рухомості суглобів за AUSCAN, ступінь вираженості тривоги та депресії за відповідною госпітальною шкалою (The hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) та результати сенсорного тестування.

Так, через 12 тижнів лікування найбільше зниження вираженості болювого синдрому за AUSCAN (рисунок) було досягнуто у групі прегабаліну (у середньому зменшення на 132 мм) порівняно з дулоксетином (у середньому зменшення на 62 мм) та плацебо (у середньому зменшення на 47 мм). У групі прегабаліну відзначалося найбільш значуще зниження болювого синдрому порівняно із плацебо ($p=0,013$). Натомість зниження болю за AUSCAN у групі дулоксетину не було значущим ($p=0,90$). Зменшення вираженості болю у процесі лікування за результатами оцінки за VAS було найбільш вираженим та значущим для прегабаліну ($p < 0,00001$), дещо меншим – для дулоксетину ($p=0,029$), без істотних відмінностей за показниками депресії або тривожності в кожній групі.

Ефективність прегабаліну в лікуванні нейропатичного болю при остеоартрозі колінних суглобів вивчали в РКД за участю 60 пацієнтів жіночої статі [11]. Середній вік хворих становив 59,8 року. Учасниці були рандомізовані на дві групи залежно

від отримуваної терапевтичної схеми: I група – ацеклофенак + прегабалін, II група – ацеклофенак у монотерапії. Усі пацієнтки були попередньо обстежені та оцінені за індексом остеоартрозу університетів Західного Онтаріо і МакМастера (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC).

Обов'язковою складовою дослідження було проведення верифікації нейропатичного компонента болю з використанням опитувальників DN4 та Pain DETECT та оцінка інтенсивності болю у стані спокою за VAS. Дослідження тривало протягом 5 тижнів, оцінка результатів за зазначеними показниками проводилася тричі.

За результатами дослідження терапія була успішною в обох групах відповідно до зниження сумарного показника за індексом WOMAC. Також в обох групах було зафіксовано значуще зниження інтенсивності болю у спокої за шкалою VAS. Терапевтичні схеми в обох групах мали позитивний вплив на нейропатичний компонент болю, оцінений на основі результатів DN4 та Pain DETECT. Однак автори відзначили, що комбінація ацеклофенаку із прегабаліном мала більш виражений ефект із високим ступенем достовірності. Зміни показника DN4 у I групі (відвідування 1/відвідування 3) становили 5,97/2,97 ($p=0,001$), а за шкалою Pain DETECT – 17,93/9,34 ($p=0,001$); натомість у II групі показники DN4 склали 5,35/3,79 ($p=0,001$), Pain DETECT – 15,03/12,24 ($p=0,02$). Отримані результати дають підстави зробити висновок, що комплексна терапія остеоартрозу колінних суглобів із включенням у схему лікування прегабаліну дозволяє не лише ефективно знизити інтенсивність болювого синдрому за наявності нейропатичного компонента, а й покращити функціональну активність пацієнтів, а отже, і якість їхнього життя.

Результати подальшого поглибленого вивчення патогенетичних механізмів дії прегабаліну щодо зменшення нейропатичного компонента болю саме при дегенеративних змінах суглобового апарату представили у своїй роботі O. Colombe et al. (2019). В експериментальному дослідженні з метою визначення та оцінки знеболювального ефекту прегабаліну використовували кількісне визначення спінальних нейропептидів у комплексі із функціональними тестами. Так, на 21-й день після індукції остеоартрозу у шурів на фоні призначення прегабаліну відмічено зниження підвищених рівнів спінальних нейропептидів, таких як субстанція P, кальцитонін-ген-зв'язаний пептид, брадикінін та соматостатин, і зменшення тактильної алодинії. Повторне лікування прегабаліном через 13 днів після хімічної індукції остеоартрозу забезпечувало достатню анальгезію, оцінену за допомогою вищезазначених методів.

Таким чином, болювий синдром при остеоартрозі характеризується багатокомпонентністю та наявністю нейропатичної складової. Останній фактор зумовлює відсутність очікуваної ефективності загальноприйнятої терапії із застосуванням НПЗП і потребує комплексного патогенетичного підходу. Призначення прегабаліну, що є діючою речовиною препарату Лінбаг, для терапії нейропатичного болю у пацієнтів із остеоартрозом характеризується доведеною ефективністю у багатьох клінічних дослідженнях. Успішність такого лікування проявляється зменшенням вираженості болю та підвищенням функціональної активності пацієнтів і, як наслідок, якості їх життя.

Література

- Голка Г.Г. Травматологія та ортопедія: Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / За ред. Г.Г. Голки, О.А. Бур'янова, В.Г. Климовича. – Вінниця: Нова книга, 2013. – 400 с.
- Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз: Практична настанова. – 3-те вид., допов., зі змінами. – К.: МОРІОН, 2010. – 608 с.
- Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз і біль: стан проблеми // Біль. Суглави. Позвоночник. – 2011. – № 1 – С. 41-44.
- Одинак М.М., Живолупов С.А., Самарцев І.Н. Болевые синдромы в неврологической практике // Журн. неврологии и психиатрии. – 2009. – Вып. 109, № 9. – С. 80-89.
- Сулік Р.В. Нейропатичний біль: діагностика й лікування // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – № 4 – С. 58.
- Finnerup N.B., Otto M., McQuae H.J. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal // Pain. – 2005. – 118(3) – P. 289-305.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: the semantics of differences and changes // Osteoarthritis Cartilage. – 2010. – 18(4) – P. 473-475.
- Moss P., Wright A., Benson H. et al. Osteoarthritis: more than just a pain in the knee // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – 70 (3) – P. 773.
- Sofat N., Harrison A., Russell M. et al. Pregabalin has efficacy for hand osteoarthritis pain: a proof-of-concept study using pain sensitisation measures // Rheumatology. – 2018. – April; 57(3).
- Sofat N., Harrison A., Ayis S. et al. Pregabalin Is More Effective in Treating Hand Osteoarthritis Pain Than Duloxetine or Placebo: A Double-Blind Randomized Controlled Trial // Arthritis Rheumatol. – 2016. – 68(10).
- Filatova E., Turovskaya E., Alekseeva L. Pregabalin efficacy in treatment of chronic pain in patients with knee osteoarthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2018. – 77 – P. 793-794.
- Colombe O., Martin G. et al. Sensitivity of Functional Targeted Neuropeptide Evaluation in Testing Pregabalin Analgesic Efficacy in a Rat Model of Osteoarthritis Pain // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2019. – Aug; 46 (8) – P. 723-733.

Підготувала **Марія Грицуля**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
3-16-ЛИН-РЕЦ-0320

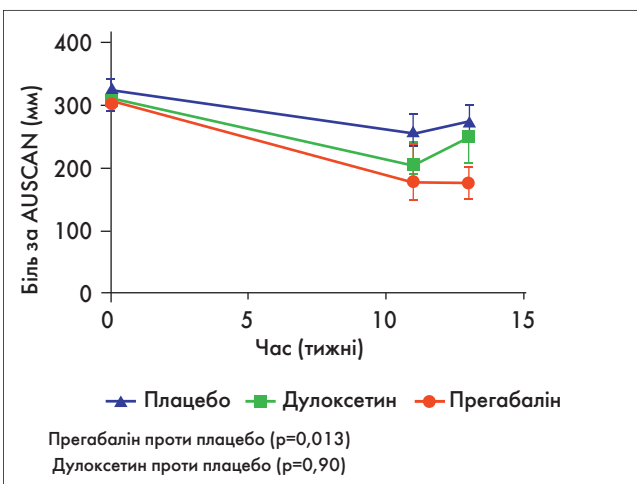


Рис. Оцінка за шкалою болю до та після лікування

ЛІНБАГ

- перша лінія терапії нейропатичного болю¹
- препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу²
- швидке регресування симптомів тривоги³

Територія спокою



Показання. Епілепсія. Препарат Лінбаг призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. **Генералізований тривожний розлад.** Препарат Лінбаг призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. **Нейропатичний біль.** Препарат Лінбаг призначають для лікування нейропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. **Генералізований тривожний розлад.** Доза, яку розділяють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переоцінювати необхідність продовження лікування. Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від ефективності та переносимості препарату окремим пацієнтам дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНБАГ (Pregabalin).** **Склад:** діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 50 мг, або 75 мг, або 150 мг, або 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль. Генералізований тривожний розлад. Епілепсія. **Термін придатності.** 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Лінбаг дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Даних немає. РП № UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08, № UA/15586/01/02, заявник ТОВ "Сандоз Україна".

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

1. NICE clinical guideline. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Last updated 2019.
2. BORWIN BANDELOW. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive – compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012.

3. О.А. Левада. Прегабалин: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства. НейроNEWS 1 (20) 2010.

3-14-ЛИН-РЕЦ-1219