

# Нейропатичний біль в онкології: роль прегабаліну

**Поширеність болю при онкологічних захворюваннях коливається залежно від стадії захворювання та параметрів догляду. Нещодавно проведений метааналіз показав, що біль виникає у 55% пацієнтів, які отримували протипухлинну терапію, і у 64% пацієнтів із поширеною або метастатичною формою хвороби [1]. Погано контрольований біль при онкологічних захворюваннях асоціюється з розвитком дистресу, а також порушенням якості життя, тому вкрай важливим є своєчасне виявлення та корекція цього стану.**

Патогенетично біль поділяють на ноцицептивний, нейропатичний і змішаний (у більшості випадків біль при онкологічних захворюваннях має змішаний характер). Нейропатичний біль може виникати з різних причин: при безпосередньому здавлюванні нерва пухлиною, оперативному втручанні або проведенні променевої та хіміотерапії, а також у разі супутньої патології, яка не пов'язана з онкологічним захворюванням. На відміну від ноцицептивного болю, який виникає при периферичній ноцицептивній активації, нейропатичний біль пов'язаний з ураженням або захворюванням соматосенсорної системи.

**Нейропатичний біль можна охарактеризувати як особливий вид відчуттів, що спричинений органічним чи функціональним порушенням тієї частини нервової системи, яка відповідає за проведення потоку больових імпульсів від рецептора до кори головного мозку і за його низхідний контроль [1].**

Сьогодні не існує золотого стандарту діагностики, який би точно вказував на нейропатичний тип болю. Було розроблено низку інструментів на основі опитувальників для виявлення основних ознак нейропатичного болю, таких як оніміння, печіння та біль прострілюючого характеру. Хоча ці клінічні інструменти мають різний рівень чутливості та специфічності, деякі з них відрізняються відносно високою точністю, наприклад Doleur Neuropathique 4 Questions (DN4) і painDETECT [2].

Спеціальна група з проблем нейропатичного болю (NeuPSIG) Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP) запропонувала такі критерії комплексної клінічної оцінки нейропатичного болю:

- 1) локалізація болю в нейроанатомічній ділянці;
- 2) пошкодження чи захворювання периферичної або центральної нервової системи в анамнезі;
- 3) виявлення в нейроанатомічній зоні позитивних або негативних симптомів. «Плюс-симптоми» включають спонтанний і провокований біль, статичну та динамічну алодію, гіпералгезію, гіперестезію, гіперпатію, «мінус-симптоми» – гіпалгезію, гіпестезію;
- 4) об'єктивне підтвердження ушкодження нервової системи.

Якщо у пацієнта виявлено всі 4 критерії, то діагноз нейропатичного болю вважають достовірним. Якщо виявлено 1-й чи 2-й критерії плюс один із двох, що залишилися, діагноз нейропатичного болю вважають імовірним. Якщо підтверджені тільки 1-й і 2-й критерії, нейропатичний біль розцінюють як можливий.

В онкологічній практиці нейропатичний біль зустрічається досить часто – за різними даними, він реєструється у 19,0-39,1% пацієнтів [3]. Визначення типу болю є важливим для обрання тактики лікування, оскільки нейропатичний біль, на відміну від ноцицептивного, складніше піддається лікуванню, зокрема опіоїдами, і потребує застосування специфічних методів терапії.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства медичної онкології (ESMO) лікування онкологічних хворих з нейропатичним болем включає комбіноване застосування опіоїдних анагетиків та ретельно підібраних ад'ювантних речовин у разі якщо лише опіоїди не забезпечують достатнє знеболювання (II, B). Пацієнтам із нейропатичним болем слід призначати або трициклічні антидепресанти, або протисудомні речовини та контролювати їх побічні ефекти (I, A). Габапентин, прегабалін, дулоксетин і трициклічні антидепресанти (доза  $\leq 75$  мг/добу) рекомендовані в першій лінії лікування нейропатичного болю як монотерапія [I, A]. Застосування інтервенційних методів лікування нейропатичного болю ґрунтується на слабких чи непереконливих доказах, тому має бути обмеженим у пацієнтів із нейропатичним болем, крім тих випадків, що пов'язані з раком (II, C) [4].

Прегабалін є структурним аналогом гамма-аміномасляної кислоти – одного з основних гальмівних медіаторів центральної нервової системи (ЦНС). Було

встановлено, що він зв'язується з додатковою субодиноцею ( $\alpha 2$ -дельта-протеїн) потенціалзалежних кальцієвих каналів у ЦНС, необоротно заміщуючи [3Н]-габапентин. Зменшення притоку кальцію у пресинаптичні закінчення нейронів, а також зменшення вивільнення збуджувальних нейромедіаторів забезпечує анагетуючий та протисудомний ефекти прегабаліну. Клінічні дослідження показали високу ефективність його застосування у пацієнтів із нейропатичним болем при герпетичному ураженні й інших хронічних захворюваннях.

Зростає кількість досліджень анагетичної активності прегабаліну при нейропатичних ураженнях саме у хворих онкологічного профілю.

У рандомізованому дослідженні R. Avan і співавтори (2018) порівнювали вплив прегабаліну та дулоксетину на якість життя пацієнтів із раком молочної залози, у яких розвинулася нейропатія на фоні терапії таксанами. Дослідження було проведено на базі центру хіміотерапії Мазандаранського університету медичних наук і включало 82 пацієнти 18 років і старше з раком молочної залози, у яких розвинулася нейропатія першого і більше ступеня та нейропатичний біль четвертого або більше ступеня після терапії паклітакселом або доцетакселом. Пацієнти отримували прегабалін або дулоксетин протягом 6 тижнів. Сенсорну нейропатію та якість життя оцінювали до початку дослідження та через 6 тижнів від початку лікування. На початковому етапі середній бал щодо загального стану здоров'я / якості життя для груп прегабаліну та дулоксетину становив 61,0 та 60,28 відповідно ( $p=0,54$ ). Через 6 тижнів в обох групах виявлено покращення якості життя пацієнтів порівняно з вихідним рівнем. Однак у групі пацієнтів, які приймали прегабалін, виявлено достовірне покращення сну та зменшення інтенсивності болю ( $p=0,05$  і  $p<0,001$  відповідно) [5].

Ще в одному рандомізованому дослідженні вивчалася превентивна роль прегабаліну при больовому синдромі після мастектомії. У ньому взяли участь 200 пацієнок із раком молочної залози, яким мали проводити планову мастектомію. Хворі були рандомізовані на 2 групи. Пацієнтки першої групи отримували прегабалін у дозі 75 мг 2 рази на день протягом 7 днів, другої групи – еквівалентні плацебо-капсули. Первинною кінцевою точкою дослідження був розвиток нейропатичного болю, вторинною – безпека та оцінка болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Нейропатичний біль оцінювали за допомогою системи класифікації такого болю (GSNP). Як показало дослідження, нейропатичний біль виникав рідше в групі прегабаліну порівняно з групою плацебо через 4 тижні ( $p=0,005$ ), 12 тижнів ( $p=0,002$ ) та 24 тижні ( $p<0,001$ ) після оперативного втручання. Хронічний больовий синдром після мастектомії був діагностований у 11% пацієнтів у групі прегабаліну та 29% пацієнтів у групі контролю ( $p<0,001$ , відносний ризик 0,26; 95% довірчий інтервал 0,12-0,56). Інтенсивність болю за ВАШ при вимірюванні в трьох контрольних точках часу була значно нижчою в групі прегабаліну. Обидві групи були зібрані за частотою розвитку небажаних реакцій ( $p=0,552$ ). Таким чином, призначення прегабаліну в день операції та протягом 7 днів після неї дозволило зменшити частоту виникнення больового синдрому після мастектомії [6].

S. Mishra і співавтори порівнювали клінічну ефективність прегабаліну з амітриптиліном та габапентином при нейропатичному раковому больовому синдромі. У рандомізованому дослідженні взяли участь 120 пацієнтів, які були розділені на 4 групи: група амітриптиліну, група габапентину, група прегабаліну та група плацебо. У разі неефективності знеболювання використовували морфін перорально. Метою дослідження було оцінювання вираженості болю за ВАШ, інтенсивності прострілюючого болю, дизестезії та пекучого болю, а також оцінювання за шкалою глобальної задоволеності (GSS) та шкалою Східної об'єднаної групи онкологів (EGOC). Наприкінці дослідження спостерігалось значне зменшення вираженості болю в групі прегабаліну порівняно з іншими групами пацієнтів – групою амітриптиліну ( $p=0,003$ ), групою габапентину ( $p=0,042$ ) та групою плацебо ( $p=0,24$ ).

Крім того, виявлено, що кількість пацієнтів із прострілюючим болем і дизестезією була меншою в групі прегабаліну порівняно з іншими групами. Усі пацієнти в групі плацебо потребували призначення морфіну. Максимальне поліпшення показників за шкалами ECOG та GSS спостерігалось у пацієнтів, які отримували прегабалін. Було також встановлено статистично і клінічно значуще зменшення потреби у морфіні на фоні прийому прегабаліну порівняно з іншими антинейропатичними препаратами [7].

Оскільки нейропатичний біль має тенденцію до хронізації і впливає як на пацієнта, так і на суспільство в цілому (високі витрати), він вважається проблемою суспільної охорони здоров'я. Нейромодулятори, такі як прегабалін і габапентин, вважаються препаратами вибору в першій лінії терапії при нейропатичному болю. Хоча вони відрізняються за своїми фармакокінетичними властивостями, у клінічних випробуваннях обидва препарати продемонстрували здатність зменшувати інтенсивність нейропатичного болю. Проте в клінічній практиці були помічені істотні відмінності між двома молекулами при лікуванні хронічного нейропатичного болю, що пов'язано з використанням як оригінальних препаратів, так і генериків. Простежувався також вплив віку і статі на клінічні й економічні наслідки. Крім того, деякі пацієнти не отримують відповідного фармакологічного лікування або їм запропоновані дози нижче рекомендованих. Відмова від рекомендованих доз пов'язана в тому числі з тим, що пацієнти приймають кілька лікарських препаратів одночасно.

Метою дослідження, проведеного A. Sicras-Mainar і співавтори (2015 р.), було проаналізувати вартість лікування периферичного нейропатичного болю прегабаліном або габапентином у терапевтичних дозах у клінічній практиці. При аналізі використовували електронні медичні записи пацієнтів центрів первинної медико-санітарної допомоги, які отримували прегабалін або габапентин. Загалом було проаналізовано 923 електронні медичні записи (прегабалін,  $n=711$ , габапентин,  $n=212$ ), середній вік пацієнтів склав 59,4 року. Середня вартість протипілептичних препаратів на одного пацієнта була однаковою (229,20 євро для прегабаліну проти 224,20 євро для габапентину,  $p=0,762$ ), хоча витрати на супутні анагетичні препарати були нижчими для пацієнтів, які приймали прегабалін (184,10 євро проти 386,20 євро,  $p<0,001$ ). Відповідно до результатів аналізу середня вартість лікування одного пацієнта в 2015 р. була нижчою на фоні терапії прегабаліном ( $p=0,014$ ), що пояснюється меншим використанням додаткових анагетичних препаратів, меншою кількістю відвідувань лікаря первинної допомоги і меншою кількістю днів відпустки через хворобу.

**Таким чином, лікування нейропатичного болю є важливою проблемою супутньої терапії онкологічних хворих, оскільки він виникає майже в кожного третього пацієнта та негативно впливає на якість його життя. Клінічними дослідженнями доведено, що прегабалін є одним із найбільш ефективних і безпечних препаратів для лікування нейропатичного болю у онкологічних хворих. Крім того, застосування прегабаліну дозволяє значно знизити загальні витрати на лікування онкологічних хворих. У настановах Європейського товариства медичної онкології 2018 р. цей препарат включений до першої лінії терапії нейропатичного болю.**

## Література

1. Reis-Pina P. et al. Cancer Pain With a Neuropathic Component: A Cross-sectional Study of Its Clinical Characteristics, Associated Psychological Distress, Treatments, and Predictors at Referral to a Cancer Pain Clinic. 2014.
2. Ilhan E., Chee E., Hush J., Moloney N. The prevalence of neuropathic pain is high after treatment for breast cancer. Pain, 2017; 158(11): 2082-2091.
3. Fallon M., Giusti R., Aielli F. et al. Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 4): iv166-iv191.
4. Bennett M.I. et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. Pain 2012; 153: 359-365.
5. Avan R. et al. The effect of pregabalin and duloxetine treatment on quality of life of breast cancer patients with taxane-induced sensory neuropathy: A randomized clinical trial. J Res Med Sci 2018.
6. Reyd R.M. et al. The possible Preventive Role of Pregabalin in Post-mastectomy Pain Syndrome: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. J Pain Symptom Manage. 2018.
7. Mishra S. et al. A Comparative Efficacy of Amitriptyline, Gabapentin, and Pregabalin in Neuropathic Cancer Pain A Prospective Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. 2011.
8. Sicras-Mainar A. et al. Cost of treating peripheral neuropathic pain with pregabalin or gabapentin at therapeutic doses in routine practice. J of compar effect res. 2018; 7.

Підготувала Катерина Марушко

# ЛІНБАГ — НАЙДОСТУПНІШИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПРЕГАБАЛІН<sup>1</sup>

- перша лінія терапії нейропатичного болю<sup>2</sup>
- препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу<sup>3</sup>
- швидке регресування симптомів тривоги<sup>4</sup>

Територія спокою



**Показання. Епілесія.** 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 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. Епілесія. **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, заявник ТОВ "Сандоз Україна".

1. <http://pharmxplorer.com.ua> — для порівняння використовуються ціни дистриб'юторів в перерахуванні на 1 день лікування, липень 2018 р.
2. Attal. N. et al., EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep; 17(9):1113-1123.
3. 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.
4. О.А. Левада. Прегабалин: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства. НейроNEWS 1 (20) 2010.

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](mailto:drugs_safety.ukraine@novartis.com), [www.sandoz.ua](http://www.sandoz.ua). ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).