

Эффективность прегабалина и его комбинации с ацеклофенаком при лечении хронической дискогенной радикулопатии

А.В.Амелин, А.Ю.Соколов, О.В.Сухацкая, И.В.Максимов, С.В.Перфильев, Л.Э.Бабаян
Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П.Павлова

Введение

Традиционно боли в спине разделяют на скелетно-мышечные, отраженные и радикулярные (корешковые) [1–3]. Источником скелетно-мышечной боли являются межпозвоночные диски, суставы и связки позвоночника, а также напряженные мышцы спины. Отраженная боль в спине может возникнуть вследствие поражения внутренних органов грудной и брюшной полости, малого таза, а также проецироваться в соответствующие дерматомы при патологии связочного аппарата, мышц, фасеточных суставов и перидуральных структур. Основными причинами радикулопатии являются стеноз позвоночного канала, грыжа межпозвоночного диска, спондилез с формированием остеофитов, гипертрофия суставных фасеток, связок, режущий опоясывающий герпес, сахарный диабет, невриномы или иные причины. Чаще всего радикулярная боль возникает вследствие конфликта между поврежденным межпозвоночным диском и спинно-мозговым корешком. Механическая компрессия корешка приводит к развитию очагов эктопической патологической импульсации, избыточной экспрессии потенциалзависимых натриевых каналов, периферической сенситизации. На этом фоне развивается центральная сенситизация – повышенная чувствительность и избыточная активность сенсорных нейронов заднего рога спинного мозга. Вследствие снижения порога возбуждения этих нейронов любая неболевая периферическая стимуляция может приводить к генерированию болевых импульсов. При длительном персистировании боли снижается активность нисходящих антиноцицептивных влияний, что трактуется как дезингибция [3, 4]. Это позволяет обоснованно считать такую боль нейропатической. Смешанный характер боли (ноцицептивно-нейропатический) при радикулопатии может возникнуть, когда источником боли служат повреждения ноцицепторов самого межпозвоночного диска. Кроме того, определенную роль играет воспалительный процесс, когда медиаторы воспаления, локально действуя на нервные окончания в тканях, также участвуют в генерации болевых ощущений.

Почти всегда радикулярные боли сочетаются со скелетно-мышечной болью. Для истинной поясничной радикулопатии (проекционная боль) характерны дистальная (ниже коленного сустава) локализация боли, клинические признаки нейропатической боли, расстройства чувствительности по корешковому типу и слабость мышц (миотомный парез), иннервируемых данным корешком [5]. Известно, что наличие нейропатического компонента боли значительно усугубляет течение болевого синдрома (БС) в спине, способствует его хронизации и быстрой дезадаптации больных, нарушает качество их жизни, способствует развитию инсомнии, тревоги, депрессии, значительно повышает риск хронизации болезни, повышает расходы на лечение [5, 6].

Нейропатический механизм боли выявляется у 10–19% всех больных с болью в спине [7, 8].

В настоящее время терапия боли в спине и дискогенной радикулопатии в частности является комбинированной, поскольку в формировании такой боли принимает участие несколько компонентов (ноцицептивный, нейропатический). Используются кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые высокоэффективны в отношении лечения ноцицептивной боли. В этом случае также применяют мышечные релаксанты, флупиртин (Катадолон®, Катадолон® форте).

НПВП могут использоваться в составе комплексной терапии корешкового БС в сочетании с антиконвульсантами, местными анестетиками, опиоидами и антидепрессантами [5, 9]. Противосудорожные препараты используются для лечения нейропатической боли с 1960-х годов и обладают наиболее благоприятным соотношением эффективности/переносимости среди всех средств, применяемых для лечения нейропатической боли. Современные международные рекомендации называют прегабалин и габапентин препаратами первого выбора для лечения любой нейропатической боли, в том числе и радикулопатии. Исключение составляет тригеминальная невралгия, для лечения которой предпочтительны карбамазепин и окскарбазепин [10]. Прегабалин, в отличие от габапентина, обладает большей селективностью в отношении $\alpha_2\delta$ -кальциевых каналов нейронов, что обеспечивает ему высокую эффективность в отношении нейропатической боли. Его линейная фармакокинетика и высокая биодоступность (90%) обеспечивают прогнозируемый дозозависимый эффект и благоприятный спектр переносимости.

Целью нашего исследования было изучение эффективности и переносимости прегабалина (Альгерика) и его комбинации с ацеклофенаком при лечении хронического поясничного дискогенного радикулярного БС.

Методы

В условиях неврологического стационара, а затем амбулаторно обследованы 44 пациента (40 мужчин и 4 женщины) в возрасте $47,6 \pm 13,5$ года (табл. 1). Причиной госпитализации явилось значительное усиление хронического спондилогенного (дискогенного) радикулярного БС. Радикулярный характер боли подтверждался с помощью следующих критериев диагностики нейропатической боли:

- боль локализована в области иннервации соответствующего спинно-мозгового корешка;
- имеются признаки нейропатической боли (стреляющий характер, жжение и др.);
- в области радикулярной боли с помощью неврологического осмотра выявляются расстройства чувствительности, мышечная слабость;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника подтверждает наличие дискорадикулярного конфликта.

Все пациенты были обследованы по единому протоколу исследования, предполагающему 3 визита. Во вре-

мя 1-го визита осуществлялись набор пациентов, их рандомизация, неврологический осмотр, оценка интенсивности боли с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), количественная оценка вероятности присутствия нейропатического компонента боли посредством опросника Pain Detect.

Для оценки качества жизни использовался опросник SF-36, для выявления и оценки тяжести тревоги и депрессии была применена госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), исследование включало МРТ позвоночника. Пациентам рекомендовалось в течение недели отказаться от любого лечения («период отмычки»). Тем не менее они могли эпизодически принимать анальгетики (парацетамол) в случае значительного усиления боли. Во время 2-го визита осуществлялась повторная оценка всех названных параметров и стартовало лечение. Все пациенты принимали прегабалин (Альгерика) по схеме гибкой индивидуальной титрации дозы, предполагающей увеличение суточной дозы каждые 4 дня на 75 мг до эффективной и индивидуально переносимой, но не более 300 мг/сут. Если монотерапия прегабалином оказывалась неэффективной в течение недели, то пациенты дополнительно начинали принимать ацеклофенак в суточной дозе 200 мг. Во время 3-го визита проводилась оценка эффективности и безопасности лечения.

Результаты и обсуждение

Продолжительность БС, длительность заболевания, локализация пораженного корешка представлены в табл. 1. Для всех пациентов были характерны сильная выраженность БС ($7,8 \pm 0,9$ балла по ВАШ) в пояснице (39 пациентов) и в зоне иннервации соответствующего корешка (44), гипестезия (44), гиперестезия (12), механическая аллодиния (17), снижение вибрационной чувствительности в зоне иннервации соответствующего корешка (37), слабость разгибателя большого пальца стопы (12), слабость короткого разгибателя пальцев (19), трехглавой мышцы голени (11), ягодичной мышцы (20). У всех пациентов выявлены низкий уровень разных показателей качества жизни, тревожные и депрессивные расстройства разной степени выраженности (см. табл. 1).

Результаты нашего исследования показывают, что отмена во время 1-го визита на 7 дней «отмычки» НПВП, которые ранее принимали все пациенты, не только не привела к усилению радикулярной боли, но даже сопровождалась незначительным ее снижением (рис. 1). Это косвенно подтверждает невысокую эффективность данного класса препаратов при нейропатической боли. Оценка нейропатического компонента боли с помощью опросника Pain Detect показала, что у 18 (41%) пациентов результат неопределенный. К концу

1-го месяца лечения интенсивность боли, по данным ВАШ, снизилась в среднем на 33%, при этом у пациентов с неопределенным компонентом нейропатической боли – на 31% и у пациентов с нейропатическим компонентом – на 35%. Эти данные свидетельствуют, что даже при наличии очевидных признаков радикулопатии нейропатический компонент может не являться доминирующим в структуре БС. Более того, в ходе нашего наблюдения выявлено, что эффективность прегабалина была практически одинаковой у пациентов с положительным и неопределенным результатами тестирования на вероятность присутствия нейропатического компонента боли (табл. 2). Таким образом, наши данные, с одной стороны, показывают важность использования опросника Pain Detect для дифференциальной диагностики ноцицептивных и нейропатических болей в структуре спондилогенного (дискогенного) радикулярного БС. С другой стороны, они свидетельствуют, что определяющим при решении вопроса о назначении прегабалина должны быть не показатели опросника, а БС в рамках объективно выявляемых клинических признаков радикулопатии.

Диапазон эффективной и хорошо переносимой дозы прегабалина колебался у наших пациентов от 75 до 300 мг/сут, в среднем доза составила 162 мг/сут. Для 14 (32%) больных эффективной была доза 75 мг/сут, 20 (45%) – 150 мг/сут, 5 (11%) – 225 мг/сут, 5 (11%) – 300 мг/сут. Наши данные подтверждают результаты других исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики, в которых была продемонстрирована высокая анальгетическая активность прегабалина в невысоких суточных дозах [11, 12]. Например, у больных с поясничной и шейной радикулопатией для уменьшения боли наполовину и более по сравнению с исходным периодом требовалось в среднем 190 мг прегабалина в сутки, в то время как для получения аналогичного результата при лечении постгерпетической невралгии и диабетической полиневропатии требовалась доза почти в 2 раза больше [4, 13]. Очевидно, что наиболее эффективным и безопасным представляется индивидуальный подбор дозы прегабалина.

У 15 (34%) пациентов с болью в пояснице и неопределенным результатом наличия нейропатического компонента боли и у 24 (56%) с нейропатическим компонентом боли при отсутствии эффекта от применения прегабалина в течение 8 дней использовалась комбинация прегабалина и ацеклофенака в дозе 200 мг/сут. Результаты совместного применения этих препаратов свидетельствуют, что добавление НПВП способствовало достоверному уменьшению боли в спине у пациентов с неопределенным нейропатическим компонентом. В то же время у пациентов с положительными признаками нейропатической боли эффективность такой комбинации была существенно ниже (табл. 3). Наши данные подтверждают

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Значение
Пол (муж/жен)	40/4
Возраст, лет	$47,6 \pm 13,5$
Длительность заболевания, годы	$10,4 \pm 4,7$
Продолжительность боли, мес	$3,2 \pm 1,1$
Интенсивность боли (ВАШ), баллы	$7,8 \pm 0,9$
Нейропатический компонент боли (Pain Detect), баллы	$19,9 \pm 3,8$
Боль в пояснице, число больных	39
Радикулопатия L5, число больных	15
Радикулопатия S1, число больных	10
Сочетание L5/S1, число больных	19
Тревога (HADS), баллы	$7,0 \pm 1,1$
Депрессия (HADS), баллы	$5,5 \pm 1,3$

Рис. 1. Динамика БС у пациентов с радикулопатиями, принимающих прегабалин (Альгерика).



Таблица 2. Результаты лечения радикулярной боли прегабалином по ВАШ у пациентов с неопределенным и положительным нейропатическим компонентом, по данным опросника Pain Detect

Результат исследования по Pain Detect	ВАШ, баллы		Достоверность*	Степень уменьшения боли, %
	исходно	через месяц		
Неопределенный (12–18 баллов), n=18	7,2±0,9	5,0±1,2	p<0,0001	31
Положительный (19–38 баллов), n=26	8,1±0,8	5,3±1,6	p<0,0001	35
Все пациенты, n=44	7,8±0,9	5,2±1,6	p<0,0001	33
Достоверность**	p=0,478 (для неопределенного и положительного Pain Detect)			

*Вилкоксона тест, двусторонний, для парных сравнений; **Манна–Уитни для непарных сравнений.

Таблица 3. Результаты лечения поясничной боли комбинацией прегабалина и ацеклофенака по ВАШ у пациентов с неопределенным и положительным нейропатическим компонентом, по данным опросника Pain Detect

Результат исследования по Pain Detect	ВАШ, баллы		Достоверность*	Степень уменьшения боли, %
	исходно	через месяц		
Неопределенный (12–18 баллов), n=15	7,0±0,7	3,1±1,2	p<0,0001	56
Положительный (19–38 баллов), n=24	7,1±0,8	5,1±1,6	p<0,0001	28
Все пациенты, n=39	7,4±0,9	4,2±1,6	p<0,0001	43
Достоверность**	p=0,0001 (для неопределенного и положительного Pain Detect)			

*Вилкоксона тест, двусторонний, для парных сравнений; **Манна–Уитни для непарных сравнений.

Таблица 4. Динамика показателей качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов с радикулопатиями, принимающих прегабалин (Альгерика) и ацеклофенак

Номер визита	Физическое функционирование	Ролевое физическое функционирование	Боль	Общее здоровье	Жизне-способность	Социальное функционирование	Эмоциональное функционирование	Психологическое здоровье
1	53,4±24	53,4±20	51,9±13	45,0±7	52,9±13	64,9±7	64,8±28	69,3±14
2	48,9±23	48,9±21	59,5±10	47,0±10	44,3±14	52,8±9	53,7±38	60,5±17
3	72,7±16	72,7±36	44,8±11	46,1±13	59,0±10	74,0±8	74,4±34	73,5±8

целесообразность сочетания антиконвульсанта и НПВП у больных со спондилогенной болью в спине и радикулопатией. Обоснованность такой комбинации понятна, поскольку патогенез большинства БС в спи-

не предполагает наличие как ноцицептивного, так и нейропатического механизмов боли.

Как было сказано выше, коррекция сопутствующих нейропатической боли аффективных расстройств и инсомнии позволяет значительно уменьшить как прямые, так и косвенные затраты на лечение пациентов с нейропатической болью и повысить качество их жизни [14]. Учитывая частое сочетание хронической боли с перечисленными расстройствами, роль прегабалина в их коррекции представляется весьма полезной. Результаты нашего исследования свидетельствуют о значительном снижении тревожных расстройств и повышении качества жизни на фоне лечения прегабалином (табл. 4; рис. 2, 3).

Нежелательные явления встречались достаточно часто, но были легкими и кратковременными: головокружение у 25 (57%) пациентов, сонливость – 13 (30%), сухость во рту – 4 (10%), периферические отеки – 3 (7%); рис. 4.

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует, что терапия прегабалином радикулярной

Рис. 2. Динамика показателей тревоги по HADS* у пациентов с радикулопатиями, принимающих прегабалин (Альгерика).

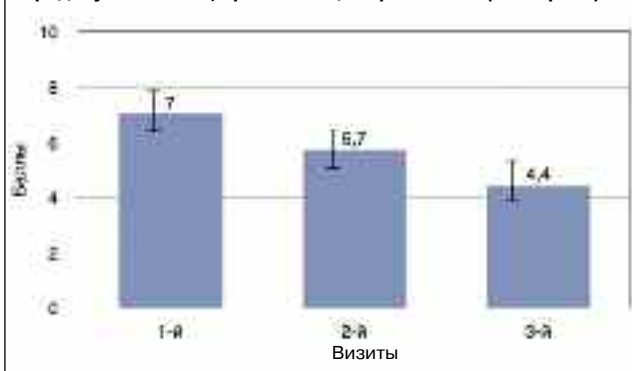


Рис. 3. Динамика показателей депрессии по HADS у пациентов с радикулопатиями, принимающих прегабалин (Альгерика).

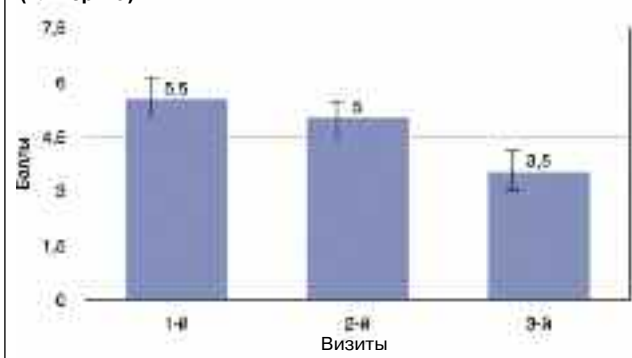
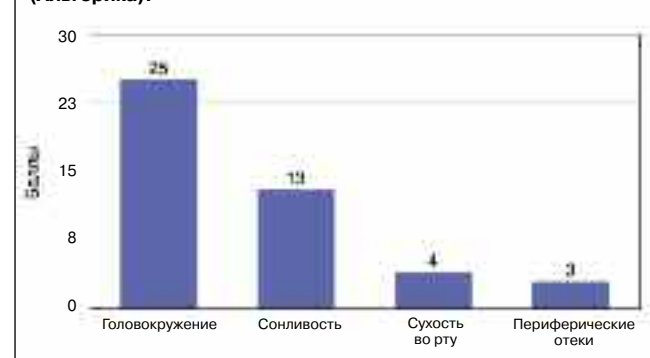


Рис. 4. Частота встречаемости нежелательных явлений у пациентов с радикулопатиями, принимающих прегабалин (Альгерика).



*Hospital Anxiety and Depression Scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии).

боли и его комбинация с ацеклофенаком эффективны и безопасны для лечения пациентов с хронической болью в спине и радикулопатией. Включение прегабалина в схему лечения больных с данной патологией способствует эффективному купированию боли, уменьшению симптомов тревоги и повышению качества жизни пациентов с хронической болью.

Литература

1. Алексеев В.В. Диагностика и лечение болей в пояснице. *Cons. Med.* 2002; 4 (2): 96–102.
2. Кукушкин М.Л. Боль в спине: принципы патогенетической терапии. *РМЖ* 2006; 14 (5): 389–94.
3. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н., Алексеев В.В. и др. Хронические болевые синдромы пояснично-крестцовой локализации: значение структурных скелетно-мышечных расстройств и психологических факторов. *Боль*. 2003; 1: 38–43.
4. Hansson P, Fields H, Hill R, Marchettini P. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management*. Seattle, WA: IASP Press. 2001; 21: 151–67.
5. Freynbagen R et al. Pseudoradicular and radicular low-back pain – A disease continuum rather than different entities? Answers from quantitative sensory testing. *Pain* 2008; 135: 65–74.
6. Baron R, Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. *Orthopade* 2004; 33 (5): 568–75.
7. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *Pain* 2004; 5 (3): 143–9.
8. Freynbagen R, Strojek K, Griesing T et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115 (3): 254–63.
9. Romano CL, Romano D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Trauma* 2009; 10 (4): 185–91.
10. Gore M, Dukes E, Rowbotham DJ et al. Clinical characteristics and pain management among patients with painful peripheral neuropathic disorders in general practice settings. *Eur J Pain* 2007; 11 (6): 652–64.
11. Carey TS, Evans AT, Hadler NM et al. Acute severe low back pain. A population-based study of prevalence and care-seeking. *Spine* 1996; 21 (3): 339–44.
12. Ritzwoller DP, Crouse L, Shetterly S, Rublee D. The association of comorbidities, utilization and costs for patients identified with low back pain. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7: 72.
13. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118 (3): 289–305.
14. Loney PL, Stratford PW. The prevalence of low back pain in adults: a methodological review of the literature. *Phys Ther* 1999; 79 (4): 384–96.
15. Lachaine J, Gordon A, Choiniere M et al. Painful neuropathic disorders: an analysis of the Regie de l'Assurance Maladie du Quebec database. *Pain Res Manag* 2007; 12 (1): 31–7.
16. Seventer R, Sadosky A, Lucero M, Dukes E. A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. *Age Ageing* 2006; 35 (2): 132–7.
17. Tolle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications* 2006; 20 (1): 26–33.

Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Тева» Россия, 119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2
Тел.: +7.495.6442234, факс: +7.495.6442235 www.teva.ru