

Г.А. Проценко<sup>1</sup>  
Ю.В. Белявская<sup>1</sup>  
Е.В. Лукьянчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup>ООО «МОРИОН», Киев

### Ключевые слова:

анкилозирующий спондилит, ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$ , сравнительная эффективность, инфликсимаб, биосимиляр инфликсимаба.

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФНО- $\alpha$ ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ\*

Ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) широко применяют у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Сегодня в наличии 6 различных ингибиторов ФНО- $\alpha$ , показанных для лечения пациентов с анкилозирующим спондилитом, включая адалимумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб и биосимиляр инфликсимаба (последний недавно был зарегистрирован в Украине). Данные препараты имеют схожий механизм действия, но их эффективность отличается. В статье приведены результаты ряда метаанализов, в которых изучали эффективность препаратов этой группы. Согласно результатам, наиболее эффективные — инфликсимаб и его биосимиляр.

Ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors — TNFi) (ФНО- $\alpha$ ) широко применяют у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС) [1]. Сегодня в наличии 6 различных ингибиторов ФНО- $\alpha$ , показанных для лечения пациентов с АС, включая адалимумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб и биосимиляр инфликсимаба. К сожалению, пока что не все из них зарегистрированы в Украине. А в связи с высокой стоимостью лечение инфликсимабом и другими ингибиторами ФНО- $\alpha$  было недостижимо для многих украинских пациентов. Но недавно в Украине зарегистрирован биосимиляр инфликсимаба Фламмегис.

Несмотря на один и тот же механизм действия, указанные препараты отличаются структурно и обладают различной эффективностью, в том числе при других состояниях сопутствующих АС, включая увеит и воспалительное заболевание кишечника [2]. Таким образом, остается неясным, одинаково ли эффективны все представители ингибиторов ФНО- $\alpha$  в отношении облегчения симптомов АС.

В повседневной клинической практике при выборе того или иного терапевтического подхода врачи, как правило, руководствуются данными о сравнительной эффективности доступных методов лечения. Фактически это и «сравнительная безопасность» являются двумя наиболее важными факторами в планировании наилучшей возможной терапии при любом заболевании в ревматологии. В повседневной практике выбор врача в основном зависит от личного опыта и знаний,

поскольку прямые сравнительные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) недоступны для большинства препаратов, применяемых в ревматологии, также как и для большинства ревматологических заболеваний [3]. Так, проведено только два прямых сравнительных исследования ингибиторов ФНО- $\alpha$  при АС: в одном из них изучали эффективность этанерцепта по сравнению с инфликсимабом, в другом — инфликсимаба и его биосимиляра [4, 5].

Появление препаратов биологической терапии для лечения пациентов с иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями сделало эту задачу еще более сложной, поскольку оказалось, что эти агенты, как правило, очень эффективны, но также потенциально токсичны. Какой биологический препарат следует выбрать для лечения пациента с активным ревматоидным артритом, псориазическим артритом или АС? Руководства по лечению, разработанные национальными или международными обществами, играют важную роль при выборе наиболее верного терапевтического подхода для лечения того или иного пациента, при этом сравнительная эффективность формально учитывается с помощью статистического анализа или неформально — согласно мнению экспертов при разработке этих руководств.

Сегодня для оценки сравнительной эффективности используют несколько основных методов. В Руководстве по лечению Американского колледжа ревматологов (Treatment Guidelines by the American College of Rheumatology Use Network Meta-analysis) используют сетевую метаанализ (network metaanalysis — NMA), в то время как Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (UK National Institute for Health and Care Excellence), который формирует национальный формуляр, предпочитает для оценки сравнительной эффективности и безопасности методов лечения для одного и того же заболева-

\*Подготовлено по материалам: Baji P., Péntek M., Szántó S. et al. (2014) Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. Eur. J. Health Econom., 15(1): 45–52; Deodhar A. (2018) Mirror, Mirror, on the Wall, Which Is the Most Effective Biologic of All? J. Rheumatol., 45(4): 449–450; Maxwell L.J., Zochling J., Boonen A. et al. (2015) TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 4: CD005468.

ния сопоставлять данные, полученные при использовании статистического метода согласованного скорректированного непрямого сравнения (Matching Adjusted Indirect Comparison — MAIC).

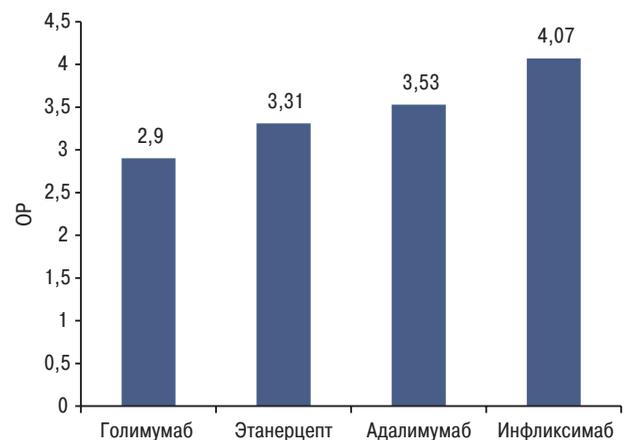
NMA и MAIC — это методы непрямого сравнения эффективности двух препаратов, когда прямого сравнения не существует. NMA рассматривает эффективность препарата А и препарата В в сравнении со стандартным компаратором — как правило, это плацебо; а затем для проведения такого непрямого сравнения использует отношение рисков (OR) или величину эффекта, полученные для препаратов А и В в сравнении с плацебо. Положительным аспектом методологии NMA является то, что она сохраняет преимущества рандомизации и объединяет только относительные эффекты лечения. Недостатком NMA является то, что она предполагает, что РКИ однородные. Так, если уровень модификатора лечебного эффекта, например С-реактивного белка, в исследовании у пациентов с АС сильно варьирует для препаратов А и В, то не прямое сравнение препаратов А и В может стать очень необъективным. MAIC позволяет избежать этой проблемы, потому что он использует, прежде всего, индивидуальные данные пациентов и позволяет максимально «приблизить» (привести в соответствие) выборки больных по основным характеристикам. Недостаток MAIC заключается в том, что в процессе «приближения» уменьшается эффективный размер выборки.

В одном из недавних выпусков «Journal of Rheumatology» (2018) опубликована статья R. Wang и соавторов о сравнительной эффективности ингибиторов ФНО-α при лечении пациентов с АС с использованием NMA [6]. Актуальность данного вопроса обусловлена прежде всего тем, что сегодня существует целый ряд препаратов для терапии при АС, и фармацевтические компании продолжают разработку новых лекарственных средств для лечения при данном заболевании. Чтобы оценить эффективность каждого ингибитора ФНО-α по сравнению с плацебо, группа ученых провела систематический обзор литературы всех доступных клинических исследований для каждого ингибитора ФНО-α по сравнению с плацебо. Проанализированы данные 18 исследований, в которых приняли участие 2900 пациентов. Затем исследователи использовали байесовский NMA (Bayesian NMA) для сравнения эффективности 5 оригинаторов и 1 биоаналога ингибитора ФНО-α. Они использовали три непрерывные переменные — индекс активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index — BASDAI), функциональный индекс активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и уровень С-реактивного белка — в качестве критериев оценки эффективности этих препаратов. Выбор непрерывных переменных в качестве критериев оценки был преднамеренным, поскольку ранее для оценки сравнительной эффективности ингибиторов ФНО-α при АС, согласно Рекомендациям Международного общества по оценке спондилоартрита (Assessment of Spondyloarthritis International Society Guidelines — ASAS20), исполь-



**Рис. 1.** Эффективность адалимумаба, цертолизумаба пегола, этанерцепта и голимумаба по сравнению с инфликсимабом по показателю BASDAI

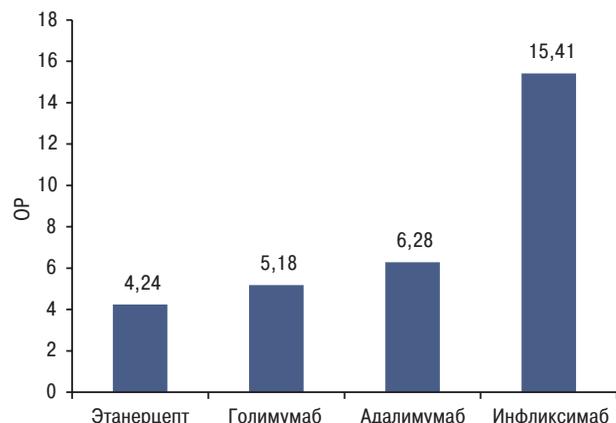
Адаптировано по: Deodhar A. (2018) *Mirror, Mirror, on the Wall, Which Is the Most Effective Biologic of All?* J. Rheumatol., 45(4): 449–450 [3].



**Рис. 2.** Вероятность достижения ответа по шкале ASAS40 для различных ингибиторов ФНО-α

Адаптировано по: Maxwell L.J., Zochling J., Boonen A. et al. (2015) *TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 4: CD005468 [7].

зовалась переменная, которая дихотомична и, следовательно, менее чувствительна к изменениям. В результате R. Wang и соавторы (2018) выявили, что инфликсимаб — наиболее эффективный ингибитор ФНО-α в лечении при АС, хотя это справедливо только для одной конечной точки — BASDAI на 12-й неделе лечения [6]. Следует также отметить, что если не включать в анализ открытое клиническое исследование эффективности инфликсимаба, это преимущество исчезает. Так, в анализе, включавшем открытое исследование, инфликсимаб был значительно более эффективен в отношении снижения BASDAI, чем адалимумаб (относительная величина эффекта – 1,1 среднее отклонение (mean difference — MD), 95% доверительный интервал (ДИ) от –2 до –0,1), цертолизумаб пегол (относительная величина эффекта – 1,2 MD, 95% ДИ — от 2,3 до –0,02), этанерцепт (относительная величина эффекта – 1,2 MD, 95% ДИ от –1,8 до –0,4)



**Рис. 3.** Вероятность достижения частичной ремиссии по шкале ASAS через 6 мес лечения у пациентов с АС

Адаптировано по: Baji P., Péntek M., Szántó S. et al. (2014) Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur. J. Health Econom.*, 15(1): 45–52 [8].

и голімумаб (відносна величина ефекта  $-1,1$  MD, 95% ДІ від  $-2$  до  $-0,1$ ) (рис. 1).

Інфліксимаб також був значально краще в зниженні BASFI, ніж цертолізумаб пегол (відносна величина ефекта  $-1,0$  MD, 95% ДІ від  $-1,7$  до  $-0,03$ ). Однак не було жодних суттєвих відмінностей між інгібіторами ФНО- $\alpha$  в парному порівнянні змін рівня С-реактивного білка через 12 нед. Біосиміляр інфліксимаба був порівняним з оригіналом за результатами відносно зниження BASDAI, що збігається з даними безпосереднього порівняння між двома препаратами.

В іншому метааналізі агрегуються дані більш ніж 20 РКІ продовжительністю  $\leq 24$  нед, в яких в загальній складності взяли участь більш ніж 3300 пацієнтів [7]. Згідно отриманим результатам, пацієнти, які застосовували інгібітори ФНО- $\alpha$ , мали в 3–4 рази більше шансів досягти відповіді за шкалою ASAS40 через 6 міс застосування порівняно з тими, хто прийняв плацебо. Так, ймовірність досягти відповіді за шкалою ASAS40 складала: для голімумаб — OP 2,90 (95% ДІ 1,90–4,23), етанерцепта — OP 3,31 (95% ДІ 2,38–4,53), адалімумаб — OP 3,53 (95% ДІ 2,49–4,91), інфліксимаба — OP 4,07 (95% ДІ 2,80–5,74) (рис. 2). Найвища ефективність відзначена для інфліксимаба. При цьому абсолютна різниця ризиків складала від 25 до 40% між групами лікування і плацебо.

Також виявлено покращення фізичної функції за шкалою від 0 до 10 (адалімумаб MD  $-1,6$ , 95% ДІ від  $-2,2$  до  $-0,9$ ; етанерцепт MD  $-1,1$ , 95% ДІ від  $1,6$  до  $-0,6$ ; голімумаб MD  $-1,5$ , 95% ДІ від  $-2,3$  до  $-0,7$ ; інфліксимаб MD  $-2,1$ , 95% ДІ від  $-2,7$  до  $-1,4$ ), з абсолютною різницею 11–21% між групами лікування і плацебо. В цьому випадку інфліксимаб також продемонстрував найкращу ефективність. Важливо, що пацієнти, які застосовували інгібітори ФНО- $\alpha$ , з більшою ймовірністю досягали часткової ремісії за шка-

ле ASAS через 6 міс лікування (адалімумаб — OP 6,28, 95% ДІ 3,13–12,78; етанерцепт — OP 4,24, 95% ДІ 2,31–8,09; голімумаб — OP 5,18, 95% ДІ 1,90–14,79; інфліксимаб — OP 15,41, 95% ДІ 5,09–47,98), з абсолютною різницею 10–44% між групами лікування і плацебо (рис. 3).

Отже, в іншому метааналізі досліджена ефективність інфліксимаба і його біосиміляра [8]. Усього в аналіз було включено 13 РКІ. Результати оцінювали за шкалою ASAS20 по кінцях 12 і 24 нед. Всі 5 досліджуваних біологічних агентів виявилися значально краще плацебо. Інфліксимаб показав найвищу OP — 7,2 (95% ДІ 3,68–13,19) порівняно з плацебо, за яким йшов біосиміляр інфліксимаба з OP 6,25 (95% ДІ 2,55–13,14).

Подібні дослідження будуть ще важливішими для прийняття клінічних рішень в повсякденній практиці, оскільки для лікування пацієнтів з АС стануть доступні різні класи препаратів. З появою інгібіторів інтерлейкіна-17 вперше порівняльна ефективність і безпека стали дуже актуальними. Раніше проведено декілька досліджень на цю тему. С. Chen і співавтори (2016) провели систематичний огляд літератури і NMA для оцінки порівняльної ефективності не тільки інгібіторів ФНО- $\alpha$ , але і тоцилізумаба і секукінумаба в лікуванні при АС, використовуючи ASAS20 для аналізу [9]. Як і в дослідженні R. Wang і співавторів [6], С. Chen і співавтори [9] дійшли до висновку, що інфліксимаб найбільш ефективний, друге місце за ефективністю належить секукінумабу. Згідно з результатами іншого дослідження, в якому оцінювали порівняльну ефективність і безпеку секукінумаба порівняно з адалімумабом при лікуванні пацієнтів з АС, байєсовим NMA [10] встановлено, що адалімумаб є найкращим засобом для досягнення відповіді за шкалою ASAS20, ніж секукінумаб, і не зафіксовано відмінностей у безпеці цих двох препаратів.

Не дивно, що виробники біологічних агентів віддають перевагу такій безпосередній оцінці ефективності своїх продуктів, а не потенційно ризиковані і дуже дорогі порівняльні РКІ. Тем не менше виробники спонсорували декілька прямих порівняльних досліджень ефективності і безпеки їх власного препарату з іншим препаратом. Всі такі дослідження, які включали інфліксимаб, показали перевагу інфліксимаба в відношенні ефективності. В дослідженні, проведеному виробниками секукінумаба, вивчали ефективність секукінумаба порівняно з іншими інгібіторами ФНО- $\alpha$  з використанням NMA [11]. В цьому дослідженні інфліксимаб продемонстрував найкращу ефективність, але секукінумаб статистично достовірно перевершив етанерцепт, адалімумаб і цертолізумаб в відношенні покращення за BASDAI. В дослідженні, спонсированому виробниками адалімумаб, порівняли адалімумаб з чотирма іншими інгібіторами ФНО- $\alpha$

и секукинумабом [12]. Установлено, що інфліксимаб був кращим препаратом з урахуванням кількості активного агента, необхідного для досягнення відповідного результату за шкалами ASAS20 і ASAS40. Два недавніх дослідження порівнювали адалимумаб з секукинумабом при ліčení пацієнтів з АС з допомогою МАІС [13, 14]. В цих дослідженнях використовували одні і ті ж вихідні дані і отримали аналогічні результати про порівнювану ефективність адалимумаба і секукинумаба (за результатами 12 і 16 тижнів дослідження відповідно). Однак дослідження, спонсороване виробниками адалимумаба, показало, що додаткові витрати на одного пацієнта порівняно з плацебо були нижчі для адалимумаба порівняно з секукинумабом [13]. Дослідження, спонсороване виробниками секукинумаба, показало більш високу частоту відповіді за шкалами ASAS20 на 16-, 24- і 52-й тижні дослідження на секукинумаб порівняно з адалимумабом, хоча цей результат не був скоригований з урахуванням плацебо [14]. Аналогічно порівнювана ефективність секукинумаба і голімумаба в ліčení пацієнтів з АС оцінена за МАІС в дослідженні, спонсорованому виробником секукинумаба [15]. Не виявлено різниць по рівню відповіді за шкалами ASAS між двома препаратами в плацебо-скоригованих аналізах, але в неплацебо-скоригованих аналізах секукинумаб показав більш високий відповідь за шкалами ASAS20 і ASAS40 порівняно з голімумабом за результатами 24 тижнів дослідження.

Порівнювані дослідження ефективності і безпеки є фундаментом для прийняття обґрунтованих рішень щодо необхідного лічення в рутинній медичній практиці. При відсутності прямих порівнюваних досліджень на перший план виходять непрямі методи оцінки, згідно з результатами яких (незалежно від вибраного статистичного методу оцінки даних), перевага в ефективності серед інгібіторів ФНО- $\alpha$  сьогодні належить інфліксимабу і його біосиміляру.

Слід зазначити, що світовий досвід клінічного застосування біосиміляра інфліксимаба препарату Фламмегіс налічує вже 7 років. Так, у 2013 р. цей препарат був схвалений в Європейському Союзі, а в 2016 р. — в США. За кордоном дане лікарське засіб відоме під торговими назвами Ремсіма і Інфлектра, а в дослідженнях фігурує як СТ-Р13. Препарат випускає провідна компанія з виробництва біосимілярів у світі «Celltrion», штаб-квартира якої знаходиться в Південній Кореї. Біосиміляр інфліксимаба Фламмегіс довів свою клінічну еквівалентність оригінальному препарату в ході 6 РКИ при АС, ревматоїдному артриті, псоріатическому артриті і інших захворюваннях.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ward M.M., Deodhar A., Akl E.A. et al. (2016) American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment

of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthr. Rheum.*, 68: 282–298.

2. Bell G.M., Reynolds G., Isaacs J.D. (2011) Biologic therapies in non-rheumatic diseases: lessons for rheumatologists? *Nat. Rev. Rheumatol.*, 7: 507–516.

3. Deodhar A. (2018) Mirror, Mirror, on the Wall, Which Is the Most Effective Biologic of All? *J. Rheumatol.*, 45(4): 449–450.

4. Giardina A.R., Ferrante A., Ciccio F. et al. (2010) A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.*, 30: 1437–1440.

5. Park W., Hrycaj P., Jeka S. et al. (2013) A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann. Rheum. Dis.*, 72: 1605–1612.

6. Wang R., Dasgupta A., Ward M.M. (2018) Comparative efficacy of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in ankylosing spondylitis: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *J. Rheumatol.*, 45: 481–490.

7. Maxwell L.J., Zochling J., Boonen A. et al. (2015) TNF- $\alpha$  inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4), CD005468.

8. Baji P., Péntek M., Szántó S. et al. (2014) Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur. J. Health Econ.*, 15(1): 45–52.

9. Chen C., Zhang X., Xiao L. et al. (2016) Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: a systematic review and a network meta-analysis. *Medicine*, 95(11): e3060.

10. Lee H.O., Song G.G. (2017) Comparative efficacy and safety of secukinumab and adalimumab in patients with active ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Rheum. Dis.*, 24: 211–219.

11. Baeten D., Mease P., Strand V. et al. (2016) SAT0390 Secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis: comparative effectiveness results versus currently licensed biologics from a network meta-analysis (poster presentation). *Ann. Rheum. Dis.*, 75: 809–810.

12. Betts K., Griffith J., Song Y. et al. (2016) Network meta-analysis and cost per responder of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin inhibitors in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Ther.*, 3: 323–336.

13. Betts K.A., Mittal M., Song J. et al. (2016) OP0115 Relative efficacy of adalimumab versus secukinumab in active ankylosing spondylitis: a matching-adjusted indirect comparison (oral presentation). *Ann. Rheum. Dis.*, 75: 98–99.

14. Maksymowych W.P., Strand V., Nash P. et al. (2016) Comparative effectiveness of secukinumab and adalimumab in ankylosing spondylitis as assessed by matching-adjusted indirect comparison: an analysis based on all pivotal phase 3 clinical trial data (abstract). *Arthr. Rheum.*, 68(10): 1739.

15. Maksymowych W.P., Choy E., Yazici Y. et al. (2017) Comparative effectiveness of secukinumab and golimumab in ankylosing spondylitis: assessed by matching-adjusted indirect comparison using pivotal phase 3 clinical trial data (abstract). *Arthr. Rheum.*, 69(10): 1546.

## ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РІЗНИХ ІНГІБІТОРІВ ФНО- $\alpha$ ПРИ АНКІЛОЗИВНОМУ СПОНДИЛІТІ

Г.О. Проценко, Ю.В. Білявська, Є.В. Лук'янчук

**Резюме.** Інгібітори фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) широко застосовують у пацієнтів з анкілозивним спондилітом. Сьогодні в наявності різні інгібітори ФНО-альфа, показаних для лікування пацієнтів з анкілозивним спондилітом, включаючи адалімумаб, цертолізумаб пегол, етанерцепт, голімумаб, інфліксимаб і біосиміляр інфліксимабу (останній недавно зареєстрований в Україні). Ці

препарати мають схожий механізм дії, але їх ефективність відрізняється. У статті наведено результати ряду метааналізів, в яких вивчали ефективність препаратів цієї групи. Згідно з результатами, найефективнішими були інфліксимаб та його біосиміляр.

**Ключові слова:** анкілозивний спондиліт, інгібітор фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , порівняльна ефективність, інфліксимаб, біосиміляр інфліксимабу.

### COMPARISON OF THE EFFICACY OF TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$ INHIBITORS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

**G.O. Protsenko, Yu.V. Biliavska, E.V. Lukianchuk**

**Summary.** Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors (TNF- $\alpha$ ) have been widely used in patients with ankylosing spondylitis. There are six different inhibitors TNF- $\alpha$  for the treatment of ankylosing spondylitis, including

adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab and infliximab biosimilar (infliximab biosimilar was approved in Ukraine). Although they share the same mechanism of action, they have varying efficacy. There are results of a series of meta-analyses in this article, in which the effectiveness of this group of drugs was studied. According to the results, infliximab and its biosimilar showed to be the most effective.

**Key words:** ankylosing spondylitis, tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors, comparative effectiveness, infliximab, infliximab biosimilar. □

#### Адрес для переписки:

Проценко Галина Александровна  
03680, Киев, ул. Народного ополчення, 5  
ГУ «ННЦ «Інститут кардіології  
ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України»

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Эффективность прегабалина при нейропатической боли

Подготовила М. Марчук

Потребность в симптоматическом лечении при посттравматической нейропатической боли остается актуальной. Различные типы повреждений нервов являются пусковыми механизмами хронической посттравматической нейропатической боли, включая постхирургический синдром. Повреждение ткани может изменить периферическую ноцицептивную обработку, обуславливая переход боли от острой к хронической. Прегабалин, альфа<sub>2</sub>-дельта ( $\alpha_2\delta$ ) лиганд (габапентин), одобрен в США для терапии при трех разновидностях нейропатической боли: диабетической периферической нейропатии, постгерпетической невралгии и посттравматического повреждения спинного мозга.

Цель одного из исследований — сравнить эффективность прегабалина (гибко дозированного 150–600 мг/сут) с плацебо при менеджменте посттравматической нейропатической боли. Также сравнивали эффективность прегабалина с плацебо в отношении общего состояния, ограничения активности, связанного с болью, сна, и оценивали безопасность и переносимость. В исследование включены пациенты в возрасте  $\geq 18$  лет с посттравматической нейропатической болью в течение  $\geq 6$  мес после хирургического или нехирургического травмирующего события (например дорожно-транспортное происшествие, падение, спортивная травма, протезирование коленного или тазобедренного сустава, торакотомия, мастэктомия, ожоги) со средним баллом  $\geq 4$  и  $\leq 9$  по числовой рейтинговой шкале боли (Numeric Rating Scale — NRS).

Из группы исследования исключались пациенты, принимавшие опиоиды, местные анестетики, стероиды, противоэпилептические и антипсихо-

тические препараты. Были разрешены постоянные схемы приема НПВП, неопиоидных анальгетиков, антидепрессантов, трамадола и триптанов; ацетаминофен  $\leq 3$  г/сут был разрешен в качестве экстренной терапии.

Соответствующие критериям пациенты были рандомизированы в 101 центре 11 стран (Болгария, Канада, Дания, Германия, Венгрия, Польша, Румыния, Швеция, Южная Африка, Южная Корея и США). 15-недельный период двойного слепого лечения включал 3 нед титрования/оптимизации дозы и 12 нед поддерживающего лечения. Доза прегабалина была индивидуально оптимизирована до 150, 300, 450 или 600 мг/сут в течение периода титрования (переход к более высокой дозе совершался с промежутком в 4 дня). Исследователи из США 21 сентября 2018 г. опубликовали результаты в «Журнале неврологии» («Journal of Neurology»).

Сравнения ключевых показателей вторичного исхода подтвердили эффективность прегабалина ( $p < 0,05$ ), связанную с анальгетической эффективностью и качеством жизни, определенных с помощью VPI-sf. Значительно большее число пациентов в группе прегабалина охарактеризовали их общее состояние как улучшенное или значительно улучшенное при сравнении их оценки по PGIC на 15-й неделе лечения с оценкой в начале исследования. Наконец, в течение исследования наблюдалось постоянное и значительное уменьшение болевого синдрома, которое позволяло полноценно спать пациентам с хронической болью. Неблагоприятными событиями были преимущественно головокружение, сонливость и усталость, которые обычно устранялись по мере продолжения лечения.

**Markman J., Resnick M., Greenberg S. et al.** (2018) Efficacy of pregabalin in post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. J. Neurol., 265(12): 2815–2824. doi: 10.1007/s00415-018-9063-9.