



Оцінка ефективності та безпечності використання прегабаліну у літніх пацієнтів з нейропатичним болем

У багатьох людей, особливо літнього віку, тривалість болю перевищує його захисну функцію – із сигнального фактора біль перетворюється у травмуючий та нестерпний, що призводить до тривалих страждань пацієнта. Незважаючи на широкий вибір препаратів для лікування цього стану, актуальним питанням залишається вибір найоптимальнішого засобу з найменшою вірогідністю побічних ефектів.

Пропонуємо вашій увазі огляд статті D. Semel et al. «Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies», опублікованої у *BMC Family Practice* (2010;11:85), в якій автори представили результати ретроспективного аналізу ефективності та безпеки використання прегабаліну у пацієнтів із нейропатичним болем, обумовленим діабетичною периферичною полінейропатією та постгерпетичною невралгією.

Хронічний нейропатичний біль, викликаний діабетичною периферичною нейропатією (ДПН) або постгерпетичною невралгією (ПГН), зазвичай погано піддається лікуванню, особливо у літніх пацієнтів. Здебільшого особи цієї вікової категорії мають супутні захворювання і приймають декілька медикаментів, що створює передумови для потенційно небезпечних взаємодій між засобами. До того ж з віком темпи абсорбції, метаболізму та екскреції ліків змінюються (Haslam, Nurmikko, 2008; Salazar et al., 2007; Delafuente, 2003; Klotz, 2009). Згідно з даними деяких досліджень, велика кількість (34-50%) літніх пацієнтів (віком ≥ 65 років) з нейропатичним болем мали явні ознаки невірно скомбінованої медикаментозної терапії, судячи з протипоказань, застережень та потенційно можливої взаємодії між препаратами, які вони приймали (Oster et al., 2004; Lachaine et al., 2007). Крім того, найбільш часто вживаними засобами були пропоксифен, трициклічні антидепресанти (ТЦА) та бензодіазепіни, які не слід було призначати (Oster et al., 2004). У пацієнтів із супутніми захворюваннями з боку серцево-судинної системи, призначення ТЦА було

пов'язане з дозозалежним підвищенням ризику раптової серцевої смерті (Attal et al., 2006).

Прегабалін є лігандом $\alpha_2\delta$ -кальцієвих каналів, має анальгетичну, анксиолітичну та антиконвульсантну дію, виводиться нирками в практично незміненому стані, абсорбується в шлунково-кишковому тракті, має прогнозований дозозалежний ефект та не має зареєстрованих взаємодій з іншими лікарськими препаратами (Stacey, Swift, 2006). У клінічних дослідженнях було доведено ефективність та безпечність застосування прегабаліну для лікування ДПН та ПГН у пацієнтів ≥ 18 років в дозі 150-600 мг/добу (Dworkin et al., 2003; Lesser et al., 2004; Richter et al., 2005; Rosenstock et al., 2004; Sabatowski et al., 2004; Freynhagen et al., 2005; van Seventer et al., 2006; Tölle et al., 2008; Arezzo et al., 2008). Порівняно з хворими, які отримували плацебо, у пацієнтів, які застосовували прегабалін в дозі 300 (Dworkin et al., 2003; Lesser et al., 2004; Rosenstock et al., 2004; Sabatowski et al., 2004; van Seventer et al., 2006) та 600 мг/добу (Dworkin et al., 2003; Lesser et al., 2004; Richter et al., 2005; Freynhagen et al., 2005; van Seventer et al., 2006; Arezzo et al., 2008) значно зменшувалася вираженість больового синдрому. Також

було продемонстровано, що гнучкий режим прийому препарату в дозі 150-600 мг/добу залежно від ефекту та переносимості дози призводив до зменшення інтенсивності больового синдрому при ДПН та ПГН порівняно з терапією плацебо (Freynhagen et al., 2005). Проте, якщо доза препарату становила 75 мг/добу, зменшення больового синдрому при ДПН не відмічалось (Lesser et al., 2004).

Одним із типових недоліків клінічних досліджень, що вивчають проблему лікування хронічного болю, є незначний відсоток літніх осіб у вибірці. Тому, на жаль, ефективність та безпечність застосування препаратів анальгетичної дії у цієї когорти пацієнтів вивчена недостатньо (Haslam, Nurmikko, 2008). Зважаючи на актуальність зазначеного питання, D. Semel et al. у своєму дослідженні намагалися оцінити ефективність та безпечність застосування прегабаліну у літніх пацієнтів з нейропатичним болем, викликаним ДПН та ПГН.

Матеріали і методи дослідження

В аналіз були включені клінічні дослідження за такими критеріями відбору: 1) завершене до кінця 2006 р.; 2) подвійне сліпе рандомізоване з паралельними групами та контрольоване плацебо; 3) включало принаймні одну групу з режимом терапії фіксованою дозою прегабаліну; 4) містило внутрішні дані з ефективності та безпечності препарату для пацієнта; 5) тривалість курсів терапії в дослідженнях були майже ідентичними; 6) мали схожі первинні результати. З 22 доступних досліджень 11 були включені через невідповідність критеріям 2, 3 та 6.

Ретроспективний аналіз

В аналіз були включені дані 11 подвійних сліпих рандомізованих контрольованих плацебо досліджень, що вивчали ефективність та безпечність застосування прегабаліну у пацієнтів з нейропатичним болем, викликаним ДПН та ПГН. Результати 9 досліджень були опубліковані авторами (Dworkin et al., 2003; Lesser et al., 2004; Richter et al., 2005; Rosenstock et al., 2004; Sabatowski et al., 2004; Freynhagen et al., 2005; van Seventer et al., 2006; Tölle et al., 2008; Arezzo et al., 2008), а результати двох інших були підсумовані в оглядовій статті (Dworkin et al., 2008).

Пацієнтів рандомізували на дві групи: прийому прегабаліну (75- 600 мг/добу) та плацебо. Одне з досліджень проводилося з гнучким режимом терапії, де доза прегабаліну варіювала в межах 150-600 мг/добу (Freynhagen et al., 2005).

Популяція пацієнтів

В дослідження були включені особи чоловічої та жіночої статі, віком ≥ 18 років з діагнозом ДПН або ПГН. До того ж пацієнти з ДПН мали больовий синдром ≥ 1 року та діабет 1 або 2 типу. У два дослідження були включені пацієнти, що страждали на ДПН протягом ≥ 3 місяців (Arezzo et al., 2008) та ≥ 6 місяців (Freynhagen et al., 2005). Особи з ПГН відмічали больовий синдром протягом ≥ 3 місяців (Dworkin et al., 2003; Freynhagen et al., 2005; van Seventer et al., 2006) або ≥ 6 місяців після одужання від оперізуючого герпесу. Учасників включали в дослідження за умови, що вони мали зареєстровані при скринінгу або рандомізації значення показника ≥ 40 мм за візуальною аналоговою шкалою (коротка форма опитувальника болю

Мак-Гілла), та тих, які мали середній показник ≥ 4 за шкалою щоденної оцінки болю (DPRS), зареєстрований принаймні 4 рази протягом тижня. Осіб не включали в дослідження, якщо у них був низький показник кліренсу креатиніну – ≤ 30 мл/хв (Dworkin et al., 2003; van Seventer et al., 2006; Tölle et al., 2008) або ≤ 60 мл/хв (Lesser et al., 2004; Rosenstock et al., 2004; Freynhagen et al., 2005; Arezzo et al., 2008). У двох дослідженнях пацієнтам з ПГН (Dworkin et al., 2003; van Seventer et al., 2006) здійснювали титрування дози прегабаліну, орієнтуючись на порушення функції нирок. При значенні кліренсу креатиніну більше 60 мл/хв, пацієнтам призначали прегабалін у дозі 600 мг/добу, а при значеннях 30-60 мл/хв – 300 мг/добу. У осіб з ДПН необхідно було підтримувати рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) $\leq 11\%$. З 6 досліджень виключили пацієнтів, у яких в анамнезі була негативна відповідь на терапію габапентином у дозі ≥ 1200 мг/добу з приводу ДПН або ПГН (Dworkin et al., 2003; Lesser et al., 2004; Rosenstock et al., 2004; Sabatowski et al., 2004; EMA Scientific Discussion Lyrica, 2013).

Оцінка ефективності та безпечності препарату

Первинною ознакою ефективності був остаточний середній показник за шкалою DPRS (0 – немає болю, 10 – найсильніший біль). Вказаний показник вираховувався з даних, які відмічав пацієнт протягом останніх 7 днів лікування. Зменшення інтенсивності больового синдрому на $\geq 30\%$ розцінювалося як помірне покращення, при зниженні інтенсивності больового синдрому на $\geq 50\%$ – як значне покращення стану пацієнта (Dworkin et al., 2008). Окрім того, остаточний середній показник за шкалою DPRS, що становив ≤ 3 (легкий біль), вважався найкращим для пацієнта з хронічним больовим синдромом (Moore et al., 2010). Іншими критеріями оцінки результатів були дані за шкалою порушення сну (DSIS) (0 – біль не порушує сон, 10 – біль не дає заснути) та безпечність препарату, яка оцінювалася за характером побічних ефектів, викликаних препаратом, та частотою вимушеного переривання дослідження через тяжкі негативні реакції.

Статистичний аналіз

Для проведення узагальненого аналізу пацієнти з ДПН та ПГН були розділені на групи за віком: 18-64 роки, 65-74 роки, ≥ 75 років. Враховувались лише дані, отримані в процесі терапії прегабаліном в дозі 150-600 мг/добу, оскільки доза 75 мг/добу не викликала терапевтичного ефекту.

З метою вивчення диференціальних впливів на больовий синдром у різних вікових групах, було проведено аналіз дії препарату залежно від віку пацієнта, використовуючи коваріантний аналіз враховуючи метод терапії, вік, протокол лікування, вихідний рівень інтенсивності больового синдрому та характером дії препарату.

Результати дослідження

В узагальнений аналіз було включено 2516 пацієнтів: 1513 з ДПН та 1003 з ПГН. 53,3% осіб із загальною групою були чоловічої статі; 50,9% осіб ≥ 65 років. Серед пацієнтів із ДПН 57,6% були чоловічої статі, 32,6%

осіб ≥ 65 років; серед пацієнтів з ПГН, 47,5% були чоловічої статі; 78,4% осіб ≥ 65 років.

У різних вікових групах спостерігалось дозозалежне зменшення середніх показників за шкалою інтенсивності болю у відповідь на терапію прегабаліном. Схожі результати відзначалися й серед показників оцінювання порушення сну. Зміна вищевказаних даних у відповідь на прийом плацебо серед молодшої вікової групи була більш значимою, ніж серед старшої, що вказувало на зворотну залежність між віком та відповіддю на терапію плацебо, однак ці показники виявились статистично незначущими.

У об'єднаних вікових групах відбувалося значне зменшення середніх показників за DPRS при призначенні прегабаліну в дозі 150, 300 та 600 мг/добу порівняно з плацебо ($p < 0,0001$). У пацієнтів старше 75 років покращення за показниками інтенсивності болю спостерігалось при прийомі прегабаліну в будь-якій із вказаних доз у порівнянні з плацебо (різниця між плацебо та прегабаліном в дозі 150 мг/добу, $-0,90$ [$p = 0,0005$]; різниця між прегабаліном в дозі 300 мг/добу та плацебо, $-1,37$ [$p < 0,0001$]; різниця між прегабаліном в дозі 600 мг/добу та плацебо, $-1,81$ [$p < 0,0001$]). У пацієнтів віком від 65 до 74 років також значно покращилися показники інтенсивності болю при прийомі прегабаліну в будь-яких із зазначених дозах порівняно з плацебо (різниця між плацебо та прегабаліном в дозі 150 мг/добу, $-0,77$ [$p = 0,0009$]; різниця між прегабаліном у дозі 300 мг/добу та плацебо, $-1,28$ [$p < 0,0001$]; різниця між прегабаліном у дозі 600 мг/добу та плацебо, $-1,71$ [$p < 0,0001$]). У пацієнтів віком 16-65 років значимі результати спостерігались при застосуванні прегабаліну в дозі 300 мг/добу (різниця між прегабаліном та плацебо, $-0,67$ [$p = 0,0003$]) та 600 мг/добу (різниця між прегабаліном та плацебо, $-1,08$ [$p < 0,0001$]), при дозі 150 мг/добу ефекту не було виявлено (різниця між прегабаліном та плацебо, $-0,30$ [$p = 0,128$]).

На думку авторів дослідження, через досить гетерогенний характер відповіді на терапію у пацієнтів з нейропатичним болем, орієнтуватись потрібно на середні показники зміни больового синдрому, а також на кількість пацієнтів з клінічно значущими критеріями відповіді на терапію. Як правило, вищі показники відповіді на лікування при збільшенні дози прегабаліну у всіх вікових групах спостерігались при зменшенні больового синдрому на $\geq 30\%$ і $\geq 50\%$ та при кінцевих показниках за шкалою інтенсивності болю ≤ 3 . Помірне покращення (зменшення болю на $\geq 30\%$) спостерігалось у від 1/3 до більш, ніж половини пацієнтів, а значне покращення (зменшення болю на $\geq 50\%$) – від 1/5 частини до половини пацієнтів, які приймали прегабалін в дозі 150-600 мг/добу, серед усіх вікових груп. До того ж у від 1/4 до 1/2 пацієнтів після лікування прегабаліном в дозах 150-600 мг/добу був реєстрований кінцевий показник за шкалою інтенсивності болю ≤ 3 , що відповідало незначному рівню болю.

Найчастішими побічними ефектами, які виникли у $\geq 10\%$ пацієнтів будь-яких вікових груп, були запаморочення, сонливість, периферичні набряки, астенія, сухість в ротовій порожнині, збільшення маси тіла та інфекційні захворювання. Відсоток пацієнтів віком від 75 років

і старше, як з групи ДПН так і з групи ПГН, у яких виникали вказані побічні ефекти, не відрізнявся від відсотку пацієнтів віком 65-74 років. Відносний ризик виникнення побічних ефектів при прийомі прегабаліну, порівняно з плацебо, мав місце при прийомі препарату в дозі 300 мг/добу, яка зазвичай призначається при нейропатичному болю. Відносний ризик виникнення найчастіших побічних ефектів від прегабаліну збільшувався пропорційно підвищенню дози препарату, але не залежав від віку пацієнта. Відсоток осіб, що припинили участь у дослідженні через виникнення побічних ефектів, був більшим у групах, де прегабалін призначався в дозах 300-600 мг/добу та 150 мг/добу, ніж в групах плацебо, незалежно від віку пацієнтів. Також було відмічено, що частіше вибували з дослідження пацієнти старшого віку, зокрема з ПГН, які приймали високі дози препарату.

Обговорення

Як показали результати вказаного ретроспективного узагальненого аналізу, дані ефективності та безпечності застосування прегабаліну у осіб літнього віку з нейропатичним болем схожі з показниками у молодших пацієнтів. Клінічно значуща та доведена ефективність прегабаліну відмічалась як у літніх, так і у інших осіб. Рівень відповіді на терапію при зменшенні больового синдрому на 30 та 50% був в межах діапазону, отриманого в ході систематичного дослідження ефективності прегабаліну у пацієнтів з ДПН та ПГН (Moore et al., 2009). У 49% пацієнтів в результаті терапії прегабаліном значно зменшився больовий синдром – показники за шкалою інтенсивності болю становили ≤ 3 , що відповідає значно нижчому рівню порушення дієздатності та вищому рівню побутової активності, порівняно з середнім та тяжким больовим синдромом (McDermott et al., 2006). На думку дослідників, відносний ризик розвитку найчастіших побічних явищ при прийомі прегабаліну, найімовірніше, не пов'язаний з віком або типом нейропатичного болю.

Дослідження лікарів загальної практики у Великобританії показало, що практично половина пацієнтів, яким було вперше призначено прегабалін з приводу нейропатичного болю, були віком від 65 років і старше (Berger et al., 2009), що тільки підкреслює важливість вивчення ефективності та безпечності вказаного препарату у літніх пацієнтів.

У всіх дослідженнях даного аналізу, крім одного, пацієнтам призначалась доза прегабаліну (або плацебо) відповідно до схеми рандомізації, яку не титрували відповідно до терапевтичної відповіді на препарат. У близько половини пацієнтів старшого віку було виявлене порушення ниркової екскреції препарату (Klotz, 2009), що впливає на його рівень в плазмі крові. У деяких дослідженнях призначена доза прегабаліну (600 мг/добу) була згодом зменшена (300 мг/добу) відповідно до вихідного рівня ниркової фільтрації пацієнта. На думку D. Semel et al., зважаючи на вікові порушення функції нирок та невизначені критерії для зниження дози залежно від кліренсу креатиніну, не можна вважати, що ефект від певної дози прегабаліну був однаковою для пацієнтів всіх груп, що могло вплинути на частоту розвитку побічних явищ у осіб, яким призначались високі дози

препарату. Враховуючи, що всі три режими дозування прегабаліну виявились ефективними для контролю болювого синдрому при нейропатичному болю у пацієнтів старших вікових груп, автори припускають, що у деяких хворих задовільного клінічного ефекту можна було досягнути, застосовуючи менші дози препарату, ніж ті, які їм було призначено. Найчастішими побічними явищами при прийомі прегабаліну у пацієнтів старшого віку були запаморочення та сонливість, що можна мінімізувати шляхом початкового призначення прегабаліну в низьких дозах з наступним титруванням дози, з урахування можливих порушень функції нирок, до досягнення адекватного контролю болювого синдрому. Тактика титрування до мінімальної ефективної дози найбільш доцільна при лікуванні літніх пацієнтів з ПГН.

Високий рівень відповіді на терапію плацебо серед пацієнтів віком 18-64 років може частково бути пов'язаний з незначним зниженням кінцевих показників інтенсивності болювого синдрому у відповідь на терапію прегабаліном в дозі 150 мг/добу. В даному аналізі також було виявлено значну різницю у відповіді на терапію плацебо між групами пацієнтів молодше 65 років та від 65 років та старше. Схожа ситуація спостерігалася у пацієнтів з мігренню, яким призначали ризатриптан (Ho et al., 2009). Не до кінця зрозуміло, чому відповідь на терапію плацебо різнилась між групою молодих та старших пацієнтів. Як припускають автори, ступінь активації даних систем змінюється з віком. Можливо, також, що пацієнти молодого віку, які брали участь в дослідженні, мали більші сподівання на полегшення болю, ніж старші.

Під час вибору анальгетика для пацієнта з нейропатичним болем треба враховувати тип болю, можливість розвитку побічних явищ, коморбідні стани та взаємодію з іншими лікарськими препаратами.

У процесі порівняння керівництв з лікування нейропатичного болю від Спеціальної групи з вивчення нейропатичного болю (NeuPSIG), Європейської федерації неврологічних спілок (EFNS) та Канадської спілки болю (CPS) було прийнято консенсусне рішення щодо використання ТЦА, прегабаліну та габапентину як препаратів першої лінії терапії нейропатичного болю (O'Connor, Dworkin, 2009). Однак пацієнти літнього віку, як правило, приймають декілька медикаментів та мають коморбідні захворювання. Американська геріатрична спілка (AGS) не рекомендує призначення ТЦА для лікування болю у пацієнтів старше 75 років через небезпеку розвитку побічних ефектів з боку серцево-судинної системи, ортостатичної гіпотензії та когнітивних порушень (AGPS on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons, 2009). За даними декількох досліджень, незважаючи на рекомендації AGS, відсоток використання ТЦА, а саме амітриптиліну, серед старших вікових груп з нейропатичним болем залишається дуже високим (Oster et al., 2004; Berger et al., 2007). Анальгетики, що метаболізуються за участю цитохрому P450, потрібно призначати з обережністю хворим, які приймають декілька медикаментів, оскільки існує висока ймовірність розвитку взаємодії між препаратами, які також метаболізуються за участю цитохрому P450 або інгібують його дію (McGeeney, 2009). Прегабалін не метаболізується

цитохромом P450 та не має подібних взаємодій з іншими препаратами (Stacey, Swift, 2006), проте його дозування потрібно коригувати, зважаючи на порушення функції нирок (McGeeney, 2009).

Завжди існує сумнів, наскільки результати клінічних досліджень, які мають суворі критерії до включення пацієнтів, можна екстраполювати на пацієнтів, які зустрічаються в клінічній практиці. Проте в результаті терапії прегабаліном у різних пацієнтів з рефрактерним нейропатичним болем значно знижувалась інтенсивність болювого синдрому та зменшувались порушення сну порівняно з вихідним станом пацієнта (Freyhagen et al., 2007). У осіб з ПГН призначення прегабаліну було асоційоване зі зниженням використання опіоїдних анальгетиків, тоді як призначення габапентину – збільшувало (Gore et al., 2007). У пацієнтів старше 65 років з фіброміалгією, які часто мали коморбідний нейропатичний біль, використання прегабаліну впливало на зниження частоти звернень до стаціонарних закладів та до амбулаторії, порівняно з ситуацією до призначення препарату (Gore et al., 2010).

Обмеженням вказаного дослідження є його ретроспективний характер. На відміну від рандомізованих клінічних досліджень, групи за віком та дозою препарату не були збалансовані за кількістю включених пацієнтів, внаслідок чого учасників старших вікових груп, яким призначали високу дозу прегабаліну, було небагато. Аналіз даних різних клінічних досліджень з дещо різними критеріями включення пацієнтів та двома різними типами нейропатичного болю могли обумовити деяку мінливість результатів. Крім того, великий відсоток відповіді на терапію плацебо в клінічних дослідженнях нейропатичного болю міг ускладнити оцінку відмінностей в лікувальних режимах. Результати даного аналізу не можна повною мірою екстраполювати на загальну популяцію пацієнтів, оскільки його учасники відбирались за певними критеріями відповідності з метою вивчення певних характеристик.

Висновки

За результатами вказаного ретроспективного аналізу, було встановлено, що прегабалін у дозі 150-600 мг/добу знижував інтенсивність болювого синдрому та зменшував вираженість порушень сну у пацієнтів з нейропатичним болем, старших за 65 років. Полегшення болювого синдрому у пацієнтів літнього віку можна було порівняти з таким у молодих пацієнтів, при цьому клінічно значиме покращення наступало у всіх вікових групах. Частота побічних явищ не була пов'язана з віком пацієнтів та типом нейропатичного болю, але залежала від дози препарату, тому повільне титрування дози засобу до мінімальної ефективної повинно знижувати ймовірність розвитку побічних явищ у старших пацієнтів.

Беручи до уваги значну частоту поліпрагмазії серед пацієнтів літнього віку, відсутність відомих лікарських взаємодій з прегабаліном робить вказаний лікарський засіб досить цінним у лікуванні осіб похилого віку з нейропатичним болем.

Підготувала **Юлія Ячник**

