

ЧИ Є ПОТЕНЦІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЛІКУВАННЯМ І ЗЛОВЖИВАННЯМ ПРЕГАБАЛІНОМ — МІФИ ТА РЕАЛІЇ

Протягом останнього десятиліття до препарату прегабалін прикута посилена увага органів охорони здоров'я, зумовлена зростанням рівня його призначень для лікування хронічного болю, а також збільшенням частоти випадків нераціонального застосування вказаного засобу. До вашої уваги представлено огляд статті G. Mick et al. «Prescriptions et usages de prégabaline: analyse d'une cohorte de 419 patients en centre d'étude et de traitement de la douleur et revue de la littérature», опублікованої в журналі *Douleur et Analgésie* (2019; 32: 87–94), яка присвячена ретроспективному аналізу даних щодо тривалого прийому прегабаліну в контексті оцінювання ризику зловживання препаратом і звикання до нього.

Прегабалін — психотропний препарат, розроблений понад 40 років тому. На ринку протиепілептичних і знеболювальних засобів (значно менше як засіб для профілактики тривожності) він доступний майже 20 років. Зокрема, у Франції препарат продається з 2006 р. Упродовж останнього десятиліття прегабалін посів лідируюче місце у світі серед знеболювальних препаратів, які застосовують при нейропатичному болю.

У Європі прегабалін призначають для лікування нейропатичного болю та генералізованого тривожного розладу (ГТР), а у США та деяких інших країнах серед показань до його застосування є також фіброміалгія, тому кількість потенційних споживачів, які можуть приймати зазначений препарат, є дуже вагомою. Через кілька років після випуску препарату на світовий ринок надійшли перші повідомлення про зловживання ним, спочатку в Північній Америці, потім на Близькому Сході (CADTH, 2012).

Серед перших випадків були зловживання з рекреаційною метою, незалежно від застосування знеболювальних препаратів. Здебільшого їх фіксували у молодих людей, які поєднували прегабалін з іншими психоактивними речовинами, зокрема бензодіазепінами, опіоїдами чи алкоголем. Після смерті сина лідера Саудівської Аравії через комбіноване застосування препаратів влада різних країн Близького Сходу вжила обмежувальних заходів щодо призначення прегабаліну та класифікувала препарат як токсичний. На той момент зловживання прегабаліном в Об'єднаних Арабських Еміратах і Саудівській Аравії набуло майже епідемії, що тривала понад вісім років. Останнім часом це явище поширилося на країни Магрибу (Алжир, Марокко, Мавританія, Туніс, Лівія).

Із 2010 р. у Європі встановлено лише декілька таких випадків, переважно завдяки допомозі фармацевтів-«першостільників» та роботі органів фармаконагляду (Європейська система швидкого оповіщення); у Франції перший випадок зловживання згаданим препаратом зафіксований 2011 р. (ANSM, 2015).

В умовах кризи галузі охорони здоров'я, пов'язаної з нераціональним вживанням опіоїдів у США, яка триває понад 15 років і спричинила смерті десятків тисяч осіб, логічно постали численні питання щодо вживання прегабаліну як на рівні державної влади, так і серед медичних працівників (Schifano et al., 2018).

Чи можна наразі стверджувати, що анагетичним препаратам із психотропними властивостями, зокрема прегабаліну, часто або навіть незмінно притаманний аддиктогенний потенціал? Чи може внаслідок цього неадекватне медичне призначення анагетичного препарату призвести до зловживання ним або навіть до потенційної залежності, зокрема в осіб групи ризику? Чи пов'язаний прегабалін зі згаданим ризиком, незалежно від того, як його призначають?

G. Mick et al. переконані, що на підставі зібраних даних і результатів аналізів, які проводили центри фармакологічного нагляду щодо прегабаліну (передусім, аномальних ситуацій), опис щоденного застосування цього препарату лікарями та користувачами протягом тривалого періоду допоможе відобразити природні умови використання засобу й дати змогу виявити різні типи поведінки медичних працівників і споживачів зокрема.

Було проведено ретроспективний аналіз медичних карток пацієнтів, які приймали прегабалін у межах обстеження та лікування з приводу болю в медзакладах протягом

останніх шести років. Починаючи з 2013 р., кожна картка такого пацієнта містила точні дані про умови використання та ефекти препарату, завдячуючи підвищеній пильності персоналу після надходження перших відповідних попереджень від Національного агентства з безпеки лікарських засобів та виробів медичного призначення (ANSM).

Згідно з даними літератури, таке дослідження дасть науково обґрунтовану можливість для пропонування медпрацівникам відповідних рекомендацій щодо призначення та застосування прегабаліну.

Матеріали та методи дослідження

Автори провели детальний ретроспективний аналіз даних щодо оцінювання стану та спостереження пацієнтів, які отримали за період із 11 лютого 2013 р. до 10 лютого 2019 р. у Центрі оцінювання та лікування болю комуни Вуарон (далі – Центр).

До Центру зверталися мешканці міста Вуарон (30 км на північ від Гренобля, Франція), населення якого становить близько 140 тис. осіб. Їх обслуговували до 300 лікарів загальної практики, незалежних лікарів-спеціалістів і працівників медзакладів.

Більшість цих медпрацівників упродовж останніх десяти років пройшли щонайменше одне навчання з лікування хронічного болю, зокрема нейропатичного, яке проводив Центр, акредитований як регіональний референтний центр у цій галузі Регіональним агентством охорони здоров'я.

Дані про стан здоров'я пацієнтів, яких приймали в закладі, надавали самі пацієнти та їхні лікарі-куратори, а також (за потреби) інші доглядальники чи лікарі, які працюють з ними або з їхнім оточенням. Ці відомості реєстрували в електронному файлі (програмне забезпечення DocWare 6, CEGEDIM) та паралельно зберігали в матеріальному досьє, що містили переписку з учасниками, а також звіти про консультації чи госпіталізації та додаткові обстеження. Так, до уваги брали соціально-демографічні та соціальні дані, а також особисту інформацію, що стосується, наприклад психічного чи психологічного стану, зібрану під час консультацій із лікарями, медсестрами та/або психологами Центру в межах первинного оцінювання стану хронічного болю та подальшого спостереження.

Пацієнти, медичні картки яких були відібрані для аналізу, відповідали таким критеріям:

- приймали прегабалін протягом щонайменше місяця під час первинної консультації з оцінювання стану в Центрі;
- мали лист-скеровування від лікаря-куратора або фахівця з приводу хронічного болю (який тривав протягом більш ніж шість місяців);
- мали власноруч заповнений багатовимірний опитувальник з оцінювання болю, наданий Центром;
- є історія призначених та непризначених фармакологічних методів лікування болю (з будь-якої іншої причини) перед первинною консультацією і надалі, впродовж подальшого спостереження у Центрі, із зазначенням дозування, тривалості застосування, позитивних і побічних ефектів;

Основні аналітичні дані:

- схеми медикаментозного лікування та призначені дозування прегабаліну та ті, що фактично приймав пацієнт;
- загальна тривалість лікування із застосуванням прегабаліну;
- відповідність приймання прегабаліну згідно з первинним та подальшими призначеннями, із зазначенням можливих відхилень;
- узгодженість призначення прегабаліну з показаннями щодо його застосування та патологічним станом пацієнта;
- ефективність лікування прегабаліном, що оцінювали під час кожної медичної консультації;
- побічні ефекти, потенційно пов'язані із застосуванням прегабаліну, виявлені пацієнтом та/або лікарем, про які пацієнт розповів особисто або після конкретного запитання лікаря;
- використання супутніх методів лікування;
- установлена попередня історія недотримання призначення або неправильного застосування фармакологічних засобів чи зловживання ними;
- доведений ризик аддиктивної поведінки, без урахування активного паління або алкоголізму; коли лікар Центру вважав за необхідне, він використовував скринінг-тест на зловживання наркотичними речовинами (DAST)

Адаптовано згідно з G. Mick et al. Prescriptions et usages de prégabalin: analyse d'une cohorte de 419 patients en centre d'étude et de traitement de la douleur et revue de la littérature. *Douleur et Analgésie*. 2019. Vol. 32. P. 87–94.

- проходили подальше спостереження у Центрі щонайменше протягом року, яке включає принаймні три консультації лікаря, зокрема первинне оцінювання стану.

Результати дослідження

Особи, які брали участь в аналізі

За відповідний період у Центрі було проведено 9 тис. 170 консультацій для 3 тис. 190 пацієнтів, із яких 419 відповідали критеріям відбору для аналізу; їхній середній вік становив 55,3 року, стандартна похибка – СР = 11,2 року; 79 % із них понад рік страждали на хронічний біль.

Серед цих 419 пацієнтів 91 % скерували лікарі загальної практики, 8 % – лікар-спеціаліст, 1 % – медичні працівники інших категорій; 86 % проживали у Вуароні.

Характеристики популяції відповідно до показань для призначення прегабаліну

Під час першої консультації 36 % пацієнтів приймали прегабалін, не маючи показань до застосування, зазначених у дозволі на продаж препарату у Франції для лікування болю; 27 % застосовували цей препарат у разі болю, який не вважають таким, що потребує використання цього засобу (периферичний або центральний нейропатичний біль, фіброміалгія, комплексний регіональний больовий синдром I типу) (Bouhassira, 2019). Окрім того, 2 % приймали його за показанням ГТР.

Серед підгрупи, яка використовувала препарат без показання «нейропатичний біль», жоден пацієнт не був поінформований про цей факт лікарем (у 93 % лікарем-куратором), а у 76 % не було жодного із симптомів, що достовірно свідчать про нейропатичний складний біль, як-от: епізоди спонтанного відчуття «електричного розряду», постійне відчуття поверхневого печіння, динамічна тактильна алодінія, постійне болісне відчуття холоду (Bouhassira et al., 2005). Зрештою, у 31 % спостерігався значний рівень тривоги за шкалою Гамільтона (НАМ-А).

Характеристика пацієнтів відповідно до встановленого ризику

Серед 419 пацієнтів 47 мали попередні випадки невідповідності раніше призначеного лікування (визнали вони особисто), а дев'ять — випадки, які зазначив лікар-куратор. Під час первинного обстеження чотири пацієнти повідомили про зловживання, проте жоден не звертався до лікаря.

Лікарі-куратори повідомили про зловживання препаратами у 28 пацієнтів (парацетамолом — 14 %; нестероїдними протизапальними засобами — 56 %; слабкими опіоїдами — 18 %; комбінацією анагетиків та/або психотропних препаратів — 11 %; сильними опіоїдами — 5 %; анксиолітиками або снодійними засобами — 2 %). Також серед цих пацієнтів п'ятеро вказали на невідповідне застосування препарату. Як відомо, серед 419 пацієнтів 23 мали ознаки ризику звикання, зокрема у 19 були в анамнезі епізоди вживання наркотиків; про 15 повідомив лікар, 9 заявили про це самі; 17 із них вживали опіоїдні наркотичні речовини. Ризик звикання був підтверджений у 12 із 23 пацієнтів за показниками скринінг-тесту DAST.

Зокрема, прегабалін завжди призначав лікар-куратор, 19 із них — без будь-яких науково обґрунтованих показань. Втім, серед пацієнтів з епізодами вживання наркотичних засобів в анамнезі під час первинної консультації не зафіксовано жодного аргументу на користь застосування прегабаліну не за показаннями або зловживання ним. Проблем із недотриманням призначень, неправильним використанням або зловживанням прегабаліном у цих пацієнтів за продовження лікування (4 пацієнти, спостереження протягом двох-шести років) не виявлено. Так, за первинною оцінкою, із 419 пацієнтів 69 % приймали також слабкий опіоїд, а 7 % — сильний опіоїд. Протягом подальшого спостереження лише 31 % продовжили приймати слабкий опіоїд, а 2 % — сильний опіоїд. У них не виявлено жодних зловживань препаратом під час спостереження (у 134 пацієнтів упродовж щонайменше року; у 67 — протягом трьох років; у 23 — протягом шести років).

Особливості, пов'язані з призначенням прегабаліну

Протягом усього шестирічного періоду дослідження серед 419 пацієнтів (середній показник: 2,6 року, СП = 2,7 року; медіана: 3,1 року) 19 % приймали прегабалін у низькій добовій дозі 150 мг/день; 0,7 % — 600 мг/день; середня застосовувана доза становила 179 мг/день (СП = 56 мг); у 13 % добова доза була

поділена на три прийоми. Лише один пацієнт від початку лікування приймав препарат у дозуванні 900 мг/день, яке дуже добре переносив, а його зменшення було неможливим, оскільки спричинило посилення болю. Серед 419 пацієнтів 11 % мали початкове призначення щонайменше на місяць, 23 % — не менш ніж на три місяці.

У 67 % випадків обґрунтованого призначення спостереження в Центрі супроводжувалося збільшенням дозування препарату через недостатню ефективність, щонайменше на 25 мг/день і до максимального — 600 мг/день. Загальна тривалість застосування прегабаліну для пацієнта цієї підгрупи до кінця періоду дослідження становила від 2,1 місяця до 9,4 року.

Анагетична дія прегабаліну та побічні ефекти за його призначення

Серед 419 пацієнтів 57 % вважали лікування прегабаліном достатньо дієвим за стабільної дози препарату для зменшення загальної інтенсивності болю, тоді як 29 % не могли чітко висловитися щодо ефективності знеболювального засобу під час первинної консультації. Так, у 37 % на початку терапії або протягом усього періоду спостереження відзначалися ознаки побічних ефектів, а саме: від незначних до помірних (переважно відчуття заспокоєння або зниження тривожності, запаморочення, опорно-рухова нестабільність, зниження когнітивних функцій або збільшення маси тіла), які не перешкоджали прийому препарату, оскільки пацієнти не припиняли лікування.

Незалежно від застосованих одиничних дозувань засобу, жодного прояву ейфорії не встановлено. Після запропонованого лікарем Центру збільшення дозування препарату під час спостереження у 41 % пацієнтів виявили побічні реакції, які спричинили повернення до попередньої прийнятної дози. У всіх 419 пацієнтів серйозних побічних ефектів не зафіксовано.

Оцінювання дії прегабаліну під час спостереження

Відомо, що серед 419 пацієнтів 32 % припинили приймання прегабаліну під час подальшого спостереження на вимогу лікаря Центру (скасування призначення препарату) або спонтанно, без серйозних соматичних чи психічних наслідків. Лише один пацієнт збільшував призначене дозування препарату самостійно через посилення болю, що не супроводжувалося значущими побічними реакціями, і повернувся до призначеної дози самостійно після зниження інтенсивності болю приблизно за два тижні.

У 113 пацієнтів, які приймали прегабалін без обґрунтованих показань, підтверджених лікарем Центру (окрім тих, яким його призначив психіатр із приводу ГТР), скасування препарату відбувалося через поступове зменшення його дозування протягом місяця. Серед цих пацієнтів у 14 % спостерігали принаймні один симптом синдрому скасування (переважно почуття тривоги, збудження, сплутана свідомість, тахікардія, надмірне потовиділення); у сімох — не виявлено значущих ознак тривожності або звикання. Тяжкість проявів цих симптомів була від легкої до помірної, які тривали від 3 до 11 днів;

п'ять пацієнтів потребували призначення іншої анксиолітичної терапії, при цьому під час первинного оцінювання вони мали незначний рівень тривожності за шкалою HAD-A. Повторне призначення прегабаліну не було необхідним, і жодного прохання з боку пацієнтів щодо його продовження не надходило, водночас спостереження продовжувалося ще протягом щонайменше п'яти місяців після скасування препарату.

Застосування прегабаліну не за визначеними показаннями

Серед 419 пацієнтів 26 застосовували препарат не за визначеними показаннями (відхилення, які вважали значущими порівняно з початковим призначенням або спостереженням щодо використання прегабаліну, за даними лікаря Центру), із них 21 — зменшили призначену дозу або нерегулярно приймали препарат, а 9 % змінили добовий розподіл прийомів, лише один пацієнт тимчасово збільшив дозування засобу.

Зокрема, серед цих 26 пацієнтів три особи вже використовували не за показаннями інший раніше призначений препарат.

Неналежне застосування прегабаліну та зловживання препаратом

Для жодного із 419 пацієнтів протягом усього періоду спостереження не виявлено аргументів на користь застосування прегабаліну неналежним чином або зловживання ним.

Це спостереження стосувалося, пацієнтів, які раніше порушували умови приймання, зловживали прегабаліном або вживали наркотичні речовини (середня тривалість спостереження 14,7 місяця, СП = 4,3 місяця); тих, у кого початкове призначення не відповідало потребам (27 %), а також осіб, які додатково вживали слабкі/сильні опіюди або бензодіазепіни.

Обговорення

Методологічні аспекти

Основними обмеженнями цього дослідження, як вважають автори, є:

- надзвичайно низька кількість задіяних осіб порівняно з популяцією тих, хто застосовує прегабалін, і загалом дуже низька кількість пацієнтів для епідеміологічного дослідження; значні відмінності між періодами спостереження різних пацієнтів;
- середній вік пацієнтів, який відображає ймовірність виникнення хронічного болю в загальній популяції, тоді як ризик застосування препарату неналежним чином і зловживання ним притаманний особам, молодшим щонайменше на 15 років;
- моноцентричний характер дослідження, що протегує необ'єктивність відбору та аналізу;
- досліджувана популяція представлена пацієнтами з ознаками хронічного болю, який потребує застосування знеболювальних засобів, і не охоплює осіб без больових відчуттів, які добровільно прагнуть до зловживання; ретроспективний характер аналізу.

Підвищена пильність з боку команди Центру щодо ризиків, досліджених у пацієнтів у межах аналізу, дає змогу проспективно визначити індивідуальні дані, які уможливають процес проведення ретроспективного вивчення. Зокрема, було дотримано реальні умови щоденної практики з можливим відповідним моніторингом продовження лікування прегабаліном або ймовірних наслідків скасування терапії, принаймні протягом року — для всіх пацієнтів, до трьох років — для майже половини пацієнтів і до шести років — для певної кількості.

Врешті-решт, кількість випадків приймання препарату, проаналізованих у дослідженні (безпосередньо відстежених), є значно більшою за ту, що була об'єктом досліджень із безпосереднім спостереженням, описаних у літературі.

Фармакологічні властивості прегабаліну та ідентифікація груп ризику

Основними відмінностями прегабаліну від габапентину, його попередника на ринку, який належить до однієї фармакологічної групи (продається з 1995 р.), що буквально замінив його пізніше, є лінійність кривої концентрації у плазмі крові залежно від застосованої дози, отримання раннього піку концентрації в плазмі після перорального прийому та більша фармакологічна потужність *in vitro* на рівні природного рецептора, $\alpha 2\delta$ -субодиниці мембранних кальцієвих каналів L-типу, локалізованої переважно на нейронах.

Хоча перші повідомлення щодо зловживання стосувалися габапентину, фармакологічний та фармакоклінічний профіль прегабаліну, зокрема його найчастіші побічні реакції, лягли в основу токсикологічних даних, зафіксованих із 2010 р. (ефект ейфорії у 1–12 % пацієнтів, задіяних у клінічних дослідженнях прегабаліну), і того факту, що різке скасування терапії препаратом збільшує ризик звикання (Chiappini and Schifano, 2016; Zaccara et al., 2012).

Порівняння інформації про зловживання цими двома габапентиноїдами та клоназепамом із рекреаційною метою дає змогу встановити, що використання габапентиноїдів у високих дозуваннях призводило до надшвидкого звикання з отриманням бажаного ефекту дисоціативного типу, який майже завжди підсилювався одночасним прийомом опіюду (Schifano et al., 2011).

Як повідомило Канадське агентство з лікарських засобів та технологій у галузі охорони здоров'я (CADTH, 2012), незважаючи на те, що прегабалін у коротко- чи середньостроковій перспективі може викликати ефект ейфорії, навіть значніший, ніж габапентин, яким зловживають із рекреаційною метою, ризик звикання до прегабаліну є низьким. Агентство закликала приділяти пильну увагу до осіб з історією звикання до фармакологічного засобу (CADTH, 2012).

Французьке національне агентство з безпеки лікарських засобів та виробів медичного призначення (ANSM, 2016) дотримувалося такої позиції щодо небезпеки зловживання з рекреаційною метою та уважного ставлення до осіб групи ризику. На підставі аналізу випадків залежності та використання габапентину й прегабаліну не за показаннями з Європейської бази фармаконагляду

Французький комітет із нагляду за використанням анагетичних лікарських засобів (OFMA, 2017) рекомендував приділяти якомога більше уваги пацієнтам з історією звикання до препаратів або одночасного використання опіоїдів. Профіль осіб, які увійшли до групи ризику, був чітко визначений дослідженнями, проведеними за їх участю.

На підставі результатів цих досліджень встановлено, що габапентиноїди використовували для посилення ейфоричних ефектів, яких прагнули досягти особи з наркотичною залежністю, що вживали опіоїди або метадон (Baird et al., 2014; Grosshans et al., 2013). Загалом ризик неналежного застосування прегабаліну, висвітлений у літературі, був, по суті, пов'язаний із супутнім вживанням опіоїдів як знеболювального засобу для заміщення або зловживання з рекреаційною метою, а також через доведену залежність (Dahan et al., 2017). Хоча у всіх цих дослідженнях не згадувалося про ризик невідповідного призначення, як це було з опіоїдами.

Отримані дані свідчать, що приймання наркотичних речовин в анамнезі без наявного на поточний момент зловживання цими засобами або використання препарату не за призначенням не є доведеними чинниками ризику звикання до прегабаліну в контексті дослідження його анагетичної дії. У звіті за 2017 р. OFMA не піддавав сумніву рекомендацію щодо застосування прегабаліну як засобу першої лінії при лікуванні нейропатичного болю. Використання лікарських препаратів неналежним чином також не є підтвердженням доказом ризику зловживання знеболювальними засобами у пацієнтів із хронічним болем у Франції (Mick et al., 2013).

Рівень і групи ризику, пов'язані із застосуванням прегабаліну

У межах когортного дослідження, зважаючи на значне збільшення застосування прегабаліну, визначено, що ризик зловживання препаратом становив 13 % (ANSM, 2018). Цей показник значущо перевищував дані щодо зловживання габапентином, але був лише дещо вищим за аналогічний показник для дулоксетину — 10 % (Schifano et al., 2018).

Така оцінка рівня ризику підтверджує той факт, що в когорті згаданий ризик був, по суті, пов'язаний із неналежним вживанням, а не з впливом самого препарату, тим паче, що молодий вік пацієнтів і значна кількість призначень також увійшли до показників ризику. Обсяг продажу препаратів (як прегабаліну, так і дулоксетину) також міг стати чинником, що позначався на отриманих показниках. Поширеність такого неналежного використання була підтверджена у звіті Французької національної ради з охорони здоров'я (HAS, 2017), де зазначено, що здебільшого випадки надмірного застосування прегабаліну стосуються осіб, які часто змінюють вживані фармпрепарати або споживають різні психотропні речовини, зокрема алкоголь; наявність медичне призначення прегабаліну залишається важливим засобом для лікування нейропатичного болю.

Національний проспективний моніторинг, який HAS здійснює з 2013 р., не виявив жодних доказів збільшення зловживання прегабаліном, навіть попри встановлені

Чинники ризику зловживання/звикання:

- Молодий вік (< 30 років)
- Супутнє призначення слабких/сильних опіоїдів або бензодіазепінів
- Супутнє вживання алкоголю
- Вживання наркотичних речовин в анамнезі
- Обгрунтоване вживання в немедичних цілях

У разі призначення препарату рекомендовано брати до уваги такі моменти:

- Неналежне вживання або зловживання лікарським засобом в анамнезі
- Вживання наркотичних речовин або тривожний розлад в анамнезі
- Вживання алкоголю
- Комбіноване призначення опіоїду або бензодіазепіну

Рекомендації щодо всіх випадків відпускання прегабаліну за призначенням:

- Призначення препарату слід обгрунтовувати згідно з показаннями (підтверджений діагноз нейропатичного болю)
- Дозування препарату слід поступово збільшувати за допомогою титрування
- Максимальна доза не має перевищувати 600 мг/день
- Відмінити препарат слід поступово
- Необхідно забезпечити регулярний моніторинг (принаймні раз на квартал)
- У разі виникнення питань слід конструктивно проаналізувати характеристики больового синдрому і підхід до його лікування

Адаптовано згідно з Mick G. et al. Prescriptions et usages de prégabaline: analyse d'une cohorte de 419 patients en centre d'étude et de traitement de la douleur et revue de la littérature. *Douleur analg.* 2019. Vol. 32. P. 87–94.

факти незаконного відпуску та застосування цього препарату.

Отже, автори переконані, що наявні натепер дані та результати проведеного дослідження доводять: ризик невідповідного використання та звикання до прегабаліну характерний для популярних осіб із високим ступенем формування залежності та не притаманний пацієнтам із хронічним болем, яким призначають цей препарат, зокрема тим, хто спостерігається в медичних закладах, де здійснюють діагностику та лікування болю. Ситуація в арабських країнах добре підтверджує цей висновок, пов'язуючи його переважно із соціальними чинниками; найчастіше випадки зловживання стосуються саме молодих осіб, які поєднують прегабалін з алкоголем, бензодіазепінами або трамаолом із рекреаційною метою, оскільки сильні опіоїди є важкодоступними (за даними Міністерства охорони здоров'я Саудівської Аравії та Об'єднаних Арабських Еміратів).

Зловживання прегабаліном та потенційне звикання до препарату

На думку G. Mick et al., результати їхнього дослідження підтверджують чітке розмежування щонайменше двох груп населення, зроблене на підставі даних літератури. Тож ризик звикання, пов'язаний із призначенням прегабаліну для знеболення, можна вважати низьким,

Рекомендації щодо застосування прегабаліну:

- Відстежувати пацієнтів, які мають в анамнезі випадки неналежного вживання або зловживання ліками чи наркотичними речовинами та спонукати їх до регулярного моніторингу з боку лікарів, які призначають препарат
- Під час лікування препаратом заборонено одночасне вживання алкоголю, а за комбінованої терапії опіоїдом чи бензодіазепіном слід попередити пацієнта про ймовірні ризики
- За призначення прегабаліну перевіряти його показання; дозування засобу не має перевищувати 600 мг/добу, а будь-яке скасування приймання препарату здійснювати поступово

Адаптовано згідно з Schifano F., Chiappini S. Pregabalin: a range of misuserelated unanswered questions. *CNS Neurosci Ther.* 2019. Vol. 25 P. 659–60.

хоча він є дуже високим, якщо препарат вживають як психодислептичний засіб із рекреаційною метою або через залежність.

Автори зазначають, що ризик звикання не підвищується в разі неадекватного (щодо показань до його застосування) призначення прегабаліну, навіть якщо проводити паралель між ступенями невідповідності таких призначень і продажу цього препарату. Схоже, що ризик звикання, пов'язаний із застосуванням прегабаліну, не зростає у пацієнтів, в анамнезі яких немає випадків вживання наркотичних речовин.

Це відрізняє прегабалін від опіоїдів, оскільки механізм його дії не охоплює мезолімбічну дофамінергічну систему (центр задоволення), хоча дослідження на тваринах продемонстрували ефект дофамінергічного типу в разі системного болюсного введення дуже високих доз препарату (> 1500 мг) (Pontieri et al., 1995; Rutten et al., 2011).

Як нагадують дослідники, особи, які входять до групи ризику, майже завжди приймають прегабалін у поєднанні з іншими психотропними препаратами у високих дозуваннях, зокрема опіоїди, а це посилює фармакологічний ефект (Snellgrove et al., 2017; Vashchinkina et al., 2018). Крім того, про специфічний ейфоричний ефект прегабаліну повідомляла лише невелика частка осіб (< 10 %), які застосовували аналгетики, а звикання відзначалося лише у виняткових випадках і не залежало від типу користувача (Vaird et al., 2014; Bonnet and Scherbaum, 2017).

Частоту неналежного використання габапентиноїдів оцінювали в загальній популяції Великої Британії за допомогою онлайн-дослідження на деклараційній основі. Вона становила 1,1 % респондентів для габапентину та 0,5 % – для прегабаліну (Kapil et al., 2014). Вчені зазначають, що на підставі аналізу даних різних досліджень важко розрізнити зловживання поза потребою для знеболення або отримання психотропного ефекту, від зловживань, зумовлених неналежним використанням після призначення за показаннями.

Про ефект релаксації при застосуванні прегабаліну повідомляли пацієнти з тривожним розладом, які раніше приймали бензодіазепіни, але це лише підтверджує

обґрунтування призначення препарату при ГТР; натепер жодної згадки щодо зловживання або звикання до прегабаліну за його призначення особам із ГТР у літературі не зафіксовано (Snellgrove et al., 2017; Bonnet and Scherbaum, 2017; Kapil et al., 2014).

Застосування прегабаліну

В Австралії та скандинавських країнах зростає кількість екстрених госпіталізацій і випадків смерті, ймовірно, пов'язаних із прегабаліном, який потенційно може пригнічувати дихання в осіб, які вживають наркотичні речовини, опіоїди та/або бензодіазепіни та/або алкоголь у високих дозуваннях, або ж не застосовують зазначених речовин (Crossin et al., 2019; Abrahamsson et al., 2017).

Автори впевнені, що на підставі даних літератури та результатів їхнього дослідження можна точно визначити чинники ризику зловживання прегабаліном і звикання до нього, які слід доводити до відома всіх осіб, кому призначають та відпускають вказаний препарат, – це:

- молодий вік,
- супутнє вживання психотропних засобів та/або алкоголю,
- підтверджена залежність,
- використання засобу з немедичною метою (Schifano and Chiappini, 2019).

Призначаючи препарат, лікар має послуговуватися конструктивним підходом до оцінювання та лікування болю в разі виникнення питань щодо передбачуваних ризиків використання прегабаліну.

Висновки

Експерти наголошують, що впродовж останніх десяти років через значне збільшення кількості призначень прегабаліну для лікування хронічного болю в усіх країнах світу значно зросла кількість установлених випадків зловживання препаратом із рекреаційною метою або звикання до нього. З іншого боку, в контексті відомої ситуації з опіоїдами, занепокоєння щодо ризику звикання, безпосередньо пов'язаного із застосуванням цього препарату, спонукає уряди різних країн до вживання обмежувальних або наглядових заходів.

Дані, представлені на міжнародному рівні, та результати наведеного дослідження підтверджують, що такий ризик лишається низьким у контексті призначення прегабаліну для знеболення за відповідного медичного спостереження, проте він є високим і безпосередньо пов'язаним із зловживанням препаратом із рекреаційною метою чи звиканням до нього за одночасного застосування з опіоїдами або алкоголем.

Тому автори надають рекомендації щодо використання прегабаліну для нагадування про чинники ризику його неналежного застосування та звикання до препарату.

Підготувала Наталія Купко

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується за підтримки компанії «Пфайзер».