ПРЕГАБАЛІН У ЛІКУВАННІ нейропатичного болю

Нейропатичний біль — особливий тип болю, який спричинений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи. Йому притаманні виражений, виснажливий, часто хронічний характер і резистентність до медикаментозного лікування звичайними аналгетиками, наприклад нестероїдними протизапальними препаратами. Це насамперед зумовлено патогенетичними механізмами виникнення нейропатичного болю, нейрональними і рецепторними порушеннями, периферичною та центральною сенситизацією. Можливі механізми зазначеного болю включають спонтанну ектопічну активність ушкоджених аксонів, патологічну взаємодію периферичних сенсорних волокон, а також гіперчутливість до катехоламінів.
До вашої уваги представлено огляд статті Yvonne D'Arcy et al. «Pregabalin for the treatment of neuropathic pain: a narrative review for primary», що була опублікована в журналі *Current Medical Research and Opinion* (2017; 33(8): 1353–1359). У цьому виданні автори зробили акцент на лікуванні нейропатичного болю (зокрема прегабаліном), яке передусім орієнтоване на патофізіологію больового процесу.

Ефективність прегабаліну в лікуванні нейропатичного болю

У більш ніж 120 країнах світу прегабалін схвалений для лікування нейропатичного болю (НБ) (таблиця). Аналгетичні, протисудомні та анксіолітичні властивості вказаного препарату асоційовані з його зв'язуванням із допоміжною α2-δ-субодиницею потенціалозалежних кальцієвих каналів у ЦНС. Внаслідок чого до пресинаптичної щілини не надходить кальцій, який перешкоджає вивільненню з пресинапса збуджуючих медіаторів, що, своєю чергою, зумовлює зменшення вираженості нейропатичного болю (Pfizer Press Release, 2016; Dooley et al., 2007). Для прегабаліну характерна швидка, лінійна та передбачувана фармакокінетика, а його концентрація в плазмі збільшується пропорційно до підвищення дози і досягнення пікових рівнів протягом години (Pfizer Press Release, 2016). Прегабалін не зв'язується з білками плазми крові, не метаболізується в печінці та демонструє низький ризик потенційних взаємодій між лікарськими засобами (Bockbrader et al., 2010).

Результати рандомізованих контрольованих плацебо клінічних досліджень продемонстрували аналгетичну ефективність прегабаліну в пацієнтів із НБ, включаючи дослідження осіб із периферичною діабетичною полінейропатією (Rosenstock et al., 2004; Lesser et al., 2004; Richter et al., 2005; Tolle et al., 2008; Arezzo et al., 2008; Satoh et al., 2011), постгерпетичною невралгією (Dworkin et al., 2003; Sabatowski et al., 2004; van Seventer et al., 2006; Barrett et al., 2008), нейропатичним болем через ураження спинного мозку (Siddall et al., 2006; Cardenas et al., 2013), больовим синдромом внаслідок травми (van Seventer et al., 2010) і болем мультифакторіального генезу (Moon et al., 2010).

Було проведено системний метааналіз щодо фармакологічних втручань при НБ. У 18 із 25 досліджень під час застосування прегабаліну отримано позитивні результати. Зокрема, 15 досліджень включали статистично значущу кількість осіб, які пройшли лікування (NNT), на противагу плацебо, де враховувався відсоток тих, у кого інтенсивність болю зменшилась на 50 % (Finnerup et al., 2015).

При діабетичній периферичній полінейропатії відсоток пацієнтів, які досягли зниження болю на 50 %, від показників, отриманих на початковому етапі, в дослідженнях ефективності прегабаліну коливався від 39 до 49 % (NNT 3.4–4.2) (Rosenstock et al.,2004; Lesser et al., 2004; Richter et al., 2005; Arezzo et al., 2008). А в дослідженнях згаданого препарату при постгерпетичній полінейропатії — від 26 до 50 % (NNT, 3.4–5.6) (Dworkin et al., 2003; Sabatowski et al. 2004; van Seventer et al., 2006; Barrett et al., 2008). Тоді як при нейропатичному болі внаслідок ушкодження спинного мозку він становив 22 % (NNT, 7.0) (Siddall et al., 2006; Cardenas et al., 2013). Для досліджень пацієнтів із постгерпетичною та діабетичною полінейропатією — від 48 до 52 % (NNT, 3.9–8.3) (Freynhagen et al., 2005; Guan et al., 2011). А втім, для досліджень, які включають пацієнтів більш ніж із двома типами болю — 26 % (NNT, 3.3) (Finnerup et al., 2015; Stacey et al., 2008; Vranken et al., 2008).

Ефективність прегабаліну в наведеному метааналізі оцінювали згідно з принципами GRADE (робоча група з розроблення, оцінювання та експертизи ступеня обґрунтованості настанов). Отриманим даним щодо ефективності прегабаліну при НБ було присвоєно рівень достовірності «strong» і рекомендовано як препарат першої лінії. У разі НБ дієвість прегабаліну, як правило, залежить від дозування — зниження інтенсивності болю відзначалось з прийомом 600 мг/добу вказаного препарату (Finnerup, 2015).

Таблиця. Показання для призначення прегабаліну

Країна/регіон	Показання до застосування
Сполучені Штати Америки	• Нейропатичний біль асоційований із периферичною діабетичною полінейропатією • Постгерпетична невралгія • Нейропатичний біль асоційований з ушкодженням спинного мозку • Фіброміалгія • Додаткова терапія парціальних приступів у дорослих
Європа	• Периферичний і центральний нейропатичний біль у дорослих • Додаткова терапія парціальних нападів у дорослих з/без вторинної генералізації • Генералізований тривожний розлад у дорослих
Японія	• Нейропатичний біль • Фіброміалгія

Наведені дані демонструють, що прийом прегабаліну асоційований із клінічно значущим полегшенням болю у переважної частини пацієнтів із різними типами НБ.

Вплив прегабаліну на фази сну

Сон — це високоорганізований біологічний процес, який необхідний для підтримання життєдіяльності та здоров'я організму (Colton et al., 2006). Природа сну дорослої людини має декілька фаз. Більшість відновлювальних ефектів згаданого процесу пов'язана з фазою, що називається «повільнохвильовим сном», для якої характерна наявність дельта-хвиль на електроенцефалограмі (Colton et al., 2006; Benington et al., 1995; Holl et al., 1991).

Неспокійний сон часто спостерігається у пацієнтів, які страждають на хронічний біль, зокрема НБ (Smith et al., 2004; Roehrs et al., 2005; Roth et al., 2014). Однак тривожний сон є не просто наслідком болю. Ці процеси тісно взаємопов'язані між собою, оскільки покращення або погіршення одного з них може викликати відповідні ефекти в іншому (Smith et al., 2004; Roehrs, 2005). Співвідношення між болем і порушеним процесом сну можна охарактеризувати як таке, що має не лише циклічний, а і зворотний характер. Тому алгоритм лікування згаданих пацієнтів має включати вплив на обидві складові цього процесу, а не спробу опосередкованої дії на той чи інший компонент окремо (Roehrs, 2009).

Дані досліджень засвідчили, що прегабалін може безпосередньо чинити вплив на сон, не враховуючи його анальгетичних, протисудомних та анксіолітичних властивостей, як за наявності показань, так і у здорових добровольців (Roth et al., 2014). Вважають, що прегабалін покращує якість сну шляхом консолідації фрагментарного сну, який призводить до збільшення часу, витраченого на відновлювальну повільнохвильову його фазу (Roth et al., 2014).

Найбільш об'єктивно ефективність прегабаліну при порушеннях процесу сну в пацієнтів із НБ продемонстровано в дослідженнях із застосуванням полісомнографії в осіб із діабетичною периферичною полінейропатією. Хоча офіційно прегабалін не схвалений для корекції фаз сну, проте така властивість препарату може бути корисною для пацієнтів із НБ і коморбідним порушенням сну (Roehrs, 2005; Roth et al., 2014; Boyle et al., 2012; Dawson, 2005; Emir, 2014).

Вплив прегабаліну на інші показники здоров'я

Окрім впливу на біль і сон, у дослідженнях зафіксовано інші позитивні ефекти прегабаліну щодо поліпшення показників здоров'я. Так, в об'єднаному аналізі 11 досліджень пацієнтів із діабетичною периферичною полінейропатією і/або постгерпетичною полінейропатією прийом препарату був асоційований зі значними покращенням якості життя порівняно з плацебо. Для оцінювання вказаного ефекту автори застосовували коротку форму опитувальника щодо якості життя (SF-36), включаючи відчуття болю, емоційний стан, життєздатність, соціальне функціонування, соматичне та психічні здоров'я (Vinik, 2013). Втім, найбільш виражене поліпшення в доменах SF-36 спостерігалось у пацієнтів, які відчували зниження інтенсивності болю на 50 %.

Згідно з показниками шкали загального клінічного враження пацієнта щодо зміни стану (PGIC), прийом прегабаліну пов'язаний із покращенням загального самопочуття. В об'єднаному аналізі 11 контрольованих плацебо досліджень ефективності прегабаліну в пацієнтів із діабетичною периферичною полінейропатією та/або постгерпетичною полінейропатією у 42 % хворих наприкінці випробування зафіксоване суттєве або дуже виражене поліпшення (Vinik, 2013). Крім того, в об'єднаному аналізі двох досліджень 69 % пацієнтів із НБ внаслідок ушкодження спинного мозку, яких лікували прегабаліном, повідомили про поліпшення їхнього стану, при цьому 32 % респондентів відмітили суттєве або дуже виражене покращення наприкінці дослідження (Parsons et al., 2013).

У пацієнтів із НБ зниження вираженості інтенсивності показників тривоги та депресії є передбачуваним, адже обидва стани пов'язані з хронічними больовим синдромом (Bandelow, 2015; Narasimhan et al., 2010). Прегабалін виявив задокументований анксіолітичний ефект і схвалений Європейським медичним агентством із фармацевтичних засобів (EMA) для лікування генералізованого тривожного розладу (ГТР), який характеризується стійкою і неконтрольованою тривогою або хвилюванням (Summary of Product Characteristics, 2016; Baldwin et al., 2015; Frampton, 2014; Stein, 2015). А тому препарат може бути ефективним для пацієнтів із НБ, у яких наявна тривога, пов'язана з больовими відчуттями.

Час до настання терапевтичного ефекту

Майже у всіх клінічних дослідженнях застосування прегабаліну в пацієнтів із НБ аналізували показники вираженості болю та порушення сну за тиждень, де здебільшого препарат продемонстрував суттєві відмінності від плацебо після 1-го тижня лікування (перша точка контролю результатів). При подальшому аналізі вивчали вплив прегабаліну на згадані показники, зосередившись на перших 14 днях прийому, для того щоб визначити час до настання терапевтичного ефекту вказаного препарату.

Аналіз п'яти досліджень із фіксованим дозуванням прегабаліну в пацієнтів із діабетичною периферичною полінейропатією і чотирма дослідженнями з фіксованою дозою у хворих на постгерпетичну полінейропатію засвідчив, що зниження інтенсивності болю при прийомі прегабаліну (порівняно з плацебо) відмічалося протягом 1 чи 2 днів після початку лікування (Sharma et al., 2010). Дозування прегабаліну на цьому етапі, як правило, становило

75–150 мг/добу для пацієнтів із постгерпетичною полінейропатією і 300 мг/добу — для хворих на діабетичну периферичну полінейропатію (Sharma et al., 2010).

Хоча результати свідчать про те, що початок терапевтичного ефекту для прегабаліну досягається досить швидко і може почати диференціюватися з плацебо вже протягом 2 днів, це не означає, що такий швидкий ефект буде характерним для кожного пацієнта. До того ж наведеними даними слід послуговуватися як керівництвом для оцінювання часу відповіді на терапію.

У нещодавно опублікованому ретроспективному аналізі було застосовано 11 моделей для великого спостережного дослідження, проведеного в Німеччині, для оцінювання потенційних предикторів зниження інтенсивності болю на 50 % наприкінці 6-тижневого лікування прегабаліном. Найкращий показник реакції на закінчення лікування — досягнення статистично достовірного зменшення вираженості болю на 1-му та 3-му тижнях, а також отримання відповіді на лікування за тиждень. Зазначені дані підкреслюють важливість раннього початку терапії.

Безпека та переносимість

Враховуючи всі показання для застосування прегабаліну, здебільшого небажаними явищами під час прийому препарату були запаморочення, сонливість, сухість у роті, набряки, нечіткість зору, підвищення маси тіла та труднощі з концентрацією уваги (Lyrica US prescribing information, 2016). У пацієнтів із НБ запаморочення та сонливість спостерігались як найчастіші побічні ефекти лікування прегабаліном. Сонливість і запаморочення, згідно з дозуванням вказаного препарату, фіксували у 6–36 % та 9–37 % пацієнтів відповідно (Lyrica US prescribing information, 2016; Freynhagen et al., 2015). Переважно згадані ознаки виявляли протягом 1–2 тижнів після початку лікування (Parsons et al., 2015; Freynhagen et al., 2015). Наведені несприятливі ефекти зазвичай зникали при подальшій терапії (Parsons et al., 2015; Freynhagen et al., 2015).

Результати аналізу 31 рандомізованого контрольованого дослідження пацієнтів із периферичним НБ довели, що побічні явища, пов'язані з прийомом прегабаліну, є дозозалежними (Freynhagen et al., 2015). Отримані дані засвідчили, що найнижча частота побічних ефектів спостерігалась у пацієнтів, які застосовували гнучку дозу прегабаліну (150–600 мг/добу), порівнюючи з тими, хто приймав фіксовану — 150 мг/добу (Freynhagen et al., 2015). Тому вкрай важливо ретельно титрувати та коригувати дозування прегабаліну, зважаючи як на його ефективність, так і переносимість.

Дозування

Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) рекомендує почати прийом прегабаліну зі 150 мг/добу, розділивши цю дозу на два або три прийоми залежно від вираженості НБ. Поступово дозування вказаного засобу можна збільшувати до максимального — 300 мг/добу — для хворих на діабетичну периферичну полінейропатію і до 600 мг/добу — для пацієнтів із постгерпетичною полінейропатією або нейропатичним болем внаслідок ушкодження спинного мозку (Lyrica US prescribing information, 2016). Крім того, ЕМА схвалює прегабалін для лікування всіх типів НБ у дозуванні до 600 мг/добу у два або три прийоми (Summary of Product Characteristics, 2016).

Результати клінічних досліджень, у яких використовували гнучкий режим дозування, дають підстави припустити, що деякі пацієнти з НБ для більш ефективного знеболювання можуть потребувати відносно високих доз засобу. Так, у двох дослідженнях ефективності прегабаліну в осіб із НБ внаслідок ушкодження спинного мозку середня добова доза протягом етапу підтримуючої терапії становила 410 мг/добу, при цьому > 50 % хворих отримували препарат у дозуванні 600 мг/добу (Siddall et al., 2006; Cardenas et al., 2013, Parsons et al., 2013).

Прегабалін виводиться із сечею переважно в незмінному вигляді, не зв'язується з білками плазми крові та не взаємодіє з лікарськими засобами (Lyrica US prescribing information, 2016; Summary of Product Characteristics, 2016). Для осіб із порушеннями функції нирок рекомендовано коригувати дозування препарату з урахуванням кліренсу креатиніну. А також слід пам'ятати, що під час гемодіалізу прегабалін може бути виведений із плазми крові (≥ 50 % через 4 години), тому такі пацієнти можуть потребувати коректування дози. Натомість хворі з печінковою недостатністю та люди похилого віку специфічного коригування дозування засобу не потребують.

Висновки

Підбиваючи підсумки, автори зазначили:

1. У контрольованих плацебо дослідженнях продемонстровано аналгетичний ефект прегабаліну для пацієнтів із периферичною діабетичною полінейропатією, постгерпетичною невралгією, больовим синдромом унаслідок травми. Аналгетична дія прегабаліну починає диференціювати з плацебо протягом 1–2 днів після ініціювання терапії. Клінічно значущий ефект спостерігався у більшості хворих протягом 3–4 тижнів (Sharma et al., 2010; Parsons et al., 2015; Cardenas et al., 2015; Parsons et al., 2015; Freynhagen et al., 2015).
2. Прегабаліну притаманні анксіолітичні властивості. У деяких країнах вказаний препарат схвалений для лікування ГТР (Summary of Product Characteristics, 2016).
3. Наразі немає достовірних даних щодо впливу препарату на сон, але доступні окремі відомості, які підтверджують, що прегабалін покращує його, збільшуючи тривалість фази повільного сну (Roth et al., 2014).
4. Пацієнтам із НБ, у яких наявна тривога та/або розлади сну, асоційовані з хронічним больовим синдромом, може бути рекомендований прегабалін.
5. Вказаний препарат має низький потенціал взаємодії з лікарськими засобами, що робить його використання доцільним для пацієнтів літнього віку, які часто отримують декілька фармакологічних препаратів (Lyrica US prescribing information, 2016).
6. Прегабалін слід призначати, керуючись інформацією щодо його застосування, а також здійснювати регулярний моніторинг і контроль за станом пацієнта.

Підготувала ***Ірина Сидоренко***