ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ комбінованої та монотерапії високими дозами у пацієнтів із діабетичною периферичною нейропатією

Лікування периферичного нейропатичного болю, який нерідко є загальним хронічним ускладненням в осіб із цукровим діабетом, — це складний процес. Відповідь на таку терапію часто є недостатньою, що погіршує психічний і фізичний стан таких пацієнтів. S. Tesfaye et al. порівняли ефективність комбінованої терапії та високодозової монотерапії для втамування больового синдрому в цій популяції. До вашої уваги представлено огляд результатів, опублікованих у статті «Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN study»– a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain» видання *Pain* (2013 Dec; 154 (12): 2616–2625).

Діабетична периферична нейропатія є загальним хронічним ускладненням, що виникає приблизно у 50 % хворих на цукровий діабет (ЦД) із тривалим анамнезом захворювання (Tesfaye and Selvarajah, 2012). Близько у 16–26 % пацієнтів із ЦД розвивається діабетичний периферичний нейропатичний біль (НБ), який здебільшого відчувається у нижній частині кінцівки (від помірного до сильного), що чинить суттєвий негативний вплив на сон, настрій, функціональність та інші аспекти якості життя (Gore et al., 2005; Davies et al., 2006; Vinik, 2010). Традиційно першим кроком у лікуванні діабетичного периферичного НБ є поліпшення і стабілізація глікемічного контролю, хоча зазвичай потрібна додаткова фармакотерапія (Tesfaye et al., 2011; Tesfaye and Selvarajah, 2012). Лікування діабетичного периферичного НБ є складним, а реакція на терапію — часто недостатньою (Tesfaye et al., 2011). Трициклічні антидепресанти, дулоксетин, венлафаксин, прегабалін та габапентин рекомендовані як терапія першої лінії при болісній діабетичній нейропатії, водночас є лише обмежені докази ефективності деяких інших протисудомних препаратів, як-от ламотриджин, карбамазепін, окскарбазепін, вальпроат, топірамат і лакозамід (Attal et al., 2010; Finnerup et al., 2010). Єдиними двома препаратами, схваленими як Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA), так і Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) для лікування НБ при ЦД, є селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну дулоксетин та протисудомний засіб, що модулює субодиниці α2-δ-білок кальцієвих каналів, прегабалін (Freynhagen et al., 2005; Freynhagen and Bennett, 2009; Attal et al., 2010; Finnerup et al., 2010; Tesfaye et al., 2011). Як зазначають дослідники, при монотерапії у стандартних дозах (60 і 300 мг/добу відповідно) обидва препарати забезпечували суттєве клінічне полегшення болю приблизно у 40 % пацієнтів (Pritchett et al., 2007; Sultan et al., 2008; Moore et al., 2009). У пацієнтів із частковою реакцією на стандартну терапію будь-яким із препаратів, комбіноване лікування дулоксетином і прегабаліном у стандартних дозах може забезпечити ефективніше зменшення болю та кращу переносимість, ніж призначення максимальних доз кожного, що може бути обмежене несприятливими явищами (Freeman et al., 2008). Завдяки різним, потенційно взаємодоповнювальним механізмам дії дулоксетину і прегабаліну, їх поєднання може сприяти клінічно адитивному ефекту лікування болісної діабетичної нейропатії. Ця тактика дає змогу ефективніше полегшувати біль, ніж застосування будь-якого з препаратів окремо (Iyengar et al., 2004; Dooley et al., 2007). Клінічних досліджень для перевірки цієї гіпотези раніше не проводили. Порівнюючи дані комбінованої терапії прегабаліном і дулоксетином і монотерапії кожним із них при діабетичній нейропатії (COMBO-DN), вчені шукали відповідь на загальноклінічне запитання: що краще — збільшувати дозу препарату поточної рекомендованої монотерапії першої лінії або поєднувати його з іншим засобом першої лінії на ранніх стадіях в осіб із недостатнім полегшенням болю?

S. Tesfaye et al. порівнювали ефективність і переносимість фіксованої комбінації дулоксетину та прегабаліну (60 і 300 мг/добу відповідно) із монотерапією будь-яким із цих препаратів у максимальних дозах, тобто 120 мг/добу дулоксетину або 600 мг/добу прегабаліну в пацієнтів із діабетичним периферичним НБ, які не відповіли на терапію будь-яким із цих препаратів у стандартній рекомендованій дозі (Cymbalta [Duloxetine]: European Public Assessment Report, 2013; Lyrica [Pregabalin]: European Public Assessment Report, 2013). Результати попереднього аналізу, не скоригованого для багаторазового

порівняння, уможливили зіставлення даних ефективності дулоксетину (60 мг/добу) із прегабаліном (300 мг/добу) для початкової терапії болю упродовж 8 тижнів.

Матеріали та методи дослідження

Дизайн дослідження й популяція пацієнтів

До багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого дослідження в паралельних групах за участю пацієнтів із діабетичним периферичним НБ, яке проводили в країнах Європи (Хорватія, Франція, Німеччина, Греція, Італія, Польща, Іспанія, Швеція, Нідерланди, Туреччина, Велика Британія), Австралії, Канаді, Мексиці та Південній Кореї із лютого 2010 р. до листопада 2011 р., залучили амбулаторних пацієнтів обох статей віком від 18 років, які не отримували терапію діабетичного периферичного НБ або пройшли двотижневий період «вимивання» і які не отримували дулоксетин або прегабалін понад 15 діб. Пацієнти страждали на болісну двобічну периферичну нейропатію, спричинену ЦД 1 або 2-го типу, що розпочиналася зі стоп і була відносно симетричною. Відчували щоденний біль щонайменше протягом 3 міс., а їхній діагноз був підтверджений показником ≥ 3 балів за Мічіганським опитувальником для скринінгу нейропатії (MNSI) (Moghtaderi et al., 2006). Учасники мали середню виразність болю впродовж доби ≥ 4 балів за Модифікованим коротким опитувальником з оцінювання болю (BPI-MSF) і стабільний контроль глікемії із часткою глікованого гемоглобіну (HbA1c) ≤ 12 %. Критерій виключення — суїцидальний ризик: за оцінкою дослідника або визначений як ≥ 2 балів за пунктом 9 Шкали оцінювання депресії Бека II (BDI-II) (Beck et al., 1996). Серед дослідників були неврологи, діабетологи та фахівці зі знеболювання. Дослідження мало чотири періоди: 2-тижневий скринінг та «вимивання»; 8-тижнева початкова терапія; 8-тижневе комбіноване/високодозове лікування; 2-тижневе поступове зменшення дозувань препаратів (рис. 1). Після скринінгу пацієнтів рандомізували на групи та розпочали терапію під час 2-го візиту. На початку комбінованого/високодозового лікування оцінювали відповідь за зміною середньої добової оцінки болю за BPI-MSF упродовж початкової терапії. Осіб зі зменшенням показника болю на 30 % вважали такими, що відповіли на терапію (респондери), і вони припиняли лікування, а ті, хто не відповів (зменшення болю на ≥ 30 %; нонреспондери), отримували подвійне сліпе лікування ще протягом 8 тижнів, починаючи із 5-го візиту (вихідного рівня комбінованої/високодозової терапії). Упродовж завершального рекомендованого періоду дози препаратів зменшували. Їх зменшували і для пацієнтів, які припинили терапію раніше. За непереносимості цільового рівня його дозування зменшували протягом тижня, а потім знову збільшували до запланованого. Ті, хто й після цього не переносили запланованої дози, припиняли участь у дослідженні. Перед початковою терапією учасників рандомізували у співвідношенні 1:1:1:1 до чотирьох паралельних груп; упродовж лікування вони отримували замасковані капсули дулоксетину, прегабаліну та плацебо в однаковому режимі.

Оцінювання результатів дослідження

BPI-MSF для самооцінювання стану пацієнтів дає змогу визначити ступінь виразності болю та його впливу на функціонування, що використовували під час клінічних візитів (Cleeland and Ryan, 1994). Первинним результатом був середній показник болю за BPI-MSF упродовж доби: від 0 (немає болю) до 10 (дуже сильний біль, який тільки можна уявити). Частоту відповідей оцінювали за зниженням середнього добового показника болю на 30, 50 % або на 2 бали. До вторинних результатів належали інші показники за BPI-MSF і за шкалами оцінювання загального враження щодо поліпшення стану клініцистом (CGI-I) і пацієнтом (PGI-I), загальний бал за опитувальником щодо симптомів НБ (NPSI) та за його п'ятьма підшкалами (пекучий спонтанний, стискаючий спонтанний, нападоподібний, спровокований біль і парестезії/дизестезії), а також загальний бал за госпітальною шкалою тривоги і депресії (HADS). Важливим вторинним показником є зміна середнього показника болю за BPI-MSF упродовж першого періоду терапії, при порівнянні ефективності дулоксетину та прегабаліну (60 і 300 мг/добу відповідно), що становлять половину максимальної дози для кожного препарату. Безпеку оцінювали за частотою несприятливих явищ під час лікування і серйозних побічних реакцій, що призводили до тривалої госпіталізації чи смерті, загрози життю, тяжкої або тривалої інвалідизації; за зміною життєвих показників, маси тіла, результатів стандартних клінічних лабораторних тестів (глікемії натще і показника HbA1c); за показниками BDI-II для оцінювання тяжкості депресії та суїцидальних ризиків (за пунктом 9).

Статистичний аналіз

За BPI-MSF виявлено різницю в 1 бал середнього добового показника болю наприкінці дослідження між групою комбінованої терапії (об'єднані групи 2 і 3) і групою монотерапії (об'єднані групи 1 і 4) із двостороннім тестом і потужністю 90 % за умови, що стандартна похибка становить 2,5. Для аналізу необхідно було 135 пацієнтів терапевтичної групи (якщо 60 % учасників відповідатимуть на початкову терапію, а 15 % припинять лікування на цьому етапі), загалом планувалося рандомізувати 800 осіб. Аналіз проводили за принципом залежності від призначеного лікування (ITT). Дані брали до аналізу ефективності, якщо пацієнти отримували лікування та мали вихідну й принаймні ще одну оцінку будь-якого її параметра за комбінованої/високодозової терапії (популяція ефективності). Популяція оцінки безпеки включала всіх рандомізованих і лікованих осіб. Візит 2 був вихідним для початкової терапії, а візит 5 — для періоду комбінованого/високодозового лікування. Для порівняння комбінованої та високодозової монотерапії брали змішану модель повторних вимірів (MMRM), моделюючи зміну середнього добового показника болю за BPI-MSF від вихідного рівня (початок комбінованого/високодозового лікування) до завершального етапу. Модель з неструктурованою коваріаційною структурою враховувала терміни лікування (комбінована/монотерапія), центр, візит, взаємозв'язок ефекту чинника лікування та візиту, початкову терапію (дулоксетин/прегабалін), вихідний бал і взаємозв'язок ефекту вихідного рівня та візиту. Значення та їхні 95 % довірчі інтервали (ДІ), а також пов'язані значення *p* були представлені для кожної терапевтичної групи та для відмінностей між ними. Вторинний аналіз ефективності був попереднім, з використанням MMRM для порівняння груп лікування протягом кожного періоду. Швидкість відповіді для різних варіантів порівнювали за допомогою тесту Кокрана–Мантеля–Хензеля,

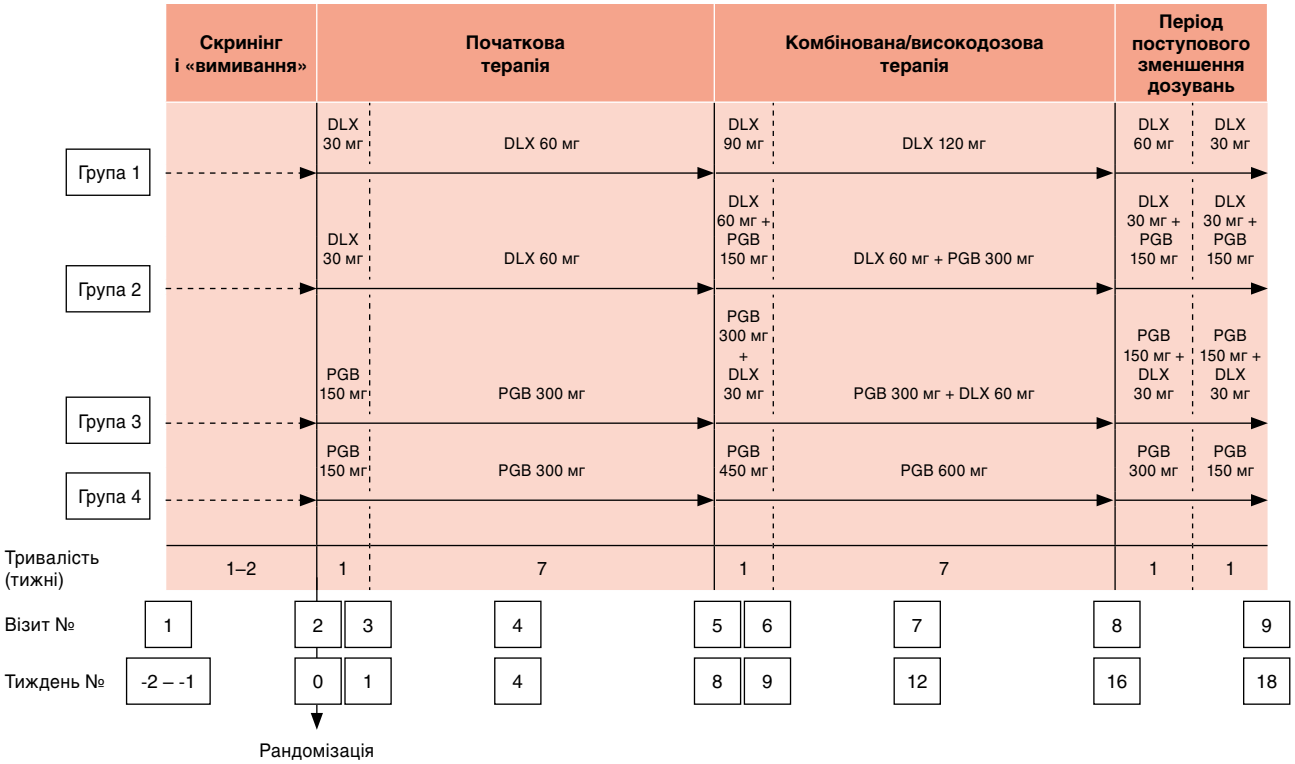


Рисунок 1. Дизайн дослідження (DLX — дулоксетин, PGB — прегабалін)

Адаптовано згідно з Tesfaye S. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN study»—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013 Dec. Vol. 154, № 12. P. 2616–2625.

стратифікованого дослідним центром. Частоту несприятливих явищ під час лікування, та осіб зі збільшенням бала за пунктом 9 BDI-II порівнювали між групами терапії за тестом Фішера. Дані аналізували за допомогою програмного забезпечення SAS версії 8.2 або вищої (SAS Institute Inc, Кері, штат Північна Кароліна, США).

Результати дослідження

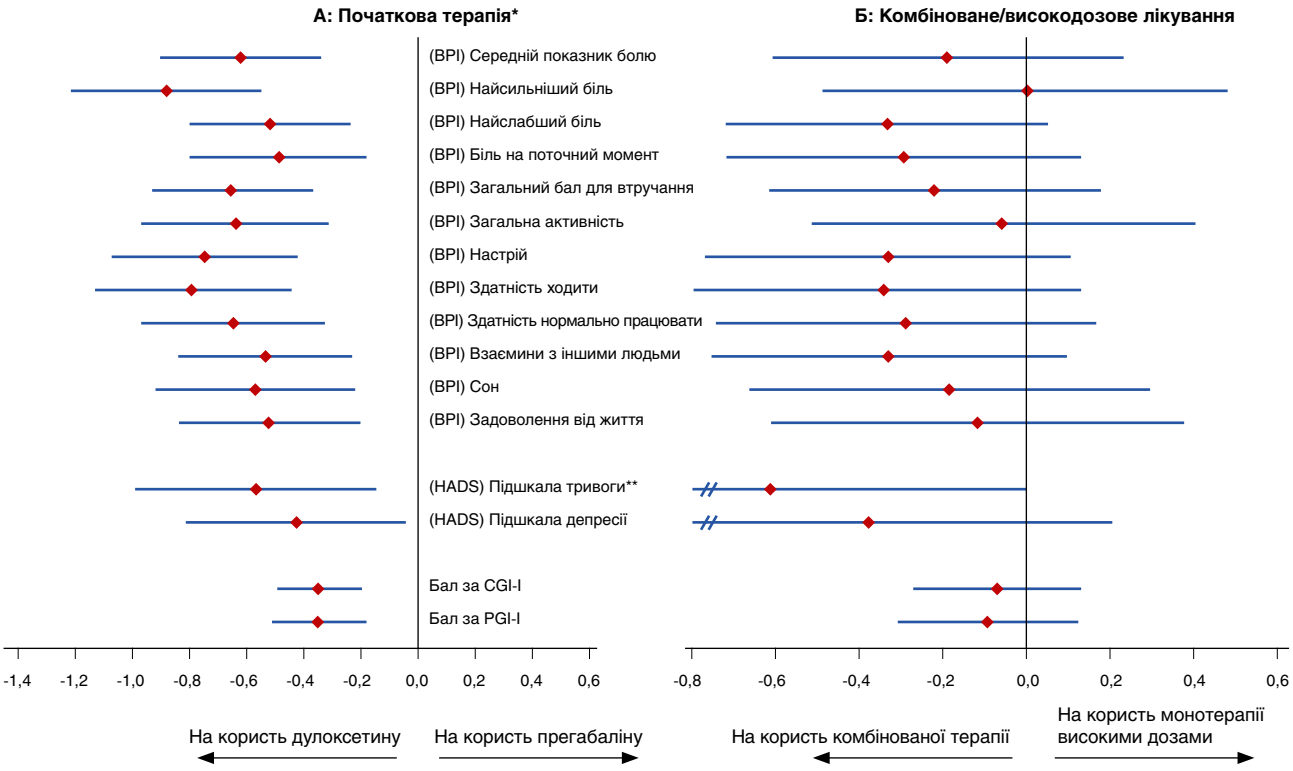
Пацієнти та їхні вихідні характеристики

Із 1074 обстежених рандомізували 804 особи, які отримували початкову терапію дулоксетином — 60 мг/добу (n = 401) або прегабаліном — 300 мг/добу (n = 403). Після 8 тижнів лікування 164 учасники (40,9 %), які приймали дулоксетин, і 116 осіб (28,8 %), які отримували прегабалін, припинили дослідження, оскільки продемонстрували поліпшення середньодобового показника болю за BPI-MSF на ≥ 30 %. Із 343 осіб, які продовжували участь упродовж комбінованого/високодозового лікування, 170 отримували комбіновану терапію та 173 — монотерапію високими дозами, відповідно до груп, до яких їх рандомізували. Популяція ефективності комбінованого/високодозового лікування налічувала 169 пацієнтів у групі комбінованої терапії та 170 — у групі високодозової монотерапії. Характеристики пацієнтів, показники виразності НБ та оцінки настрою на вихідному рівні початкової терапії були подібними до даних на вихідному рівні (на момент візиту 5) комбінованого/високодозового лікування.

Ефективність

Комбіноване/високодозове лікування. Наприкінці комбінованого/високодозового лікування не виявлено статистично значущої різниці між комбінованою та монотерапією високими дозами щодо зміни середнього добового показника болю за BPI-MSF (MMRM — комбінована терапія: -2,35 бала; монотерапія високими дозами: -2,16 бала; середня різниця: -0,19 бала; 95 % ДІ -0,61–0,23; p = 0,370). Відповідна середня зміна у відсотках становила: -39,4 ± 33,62 % за комбінованої терапії та -34,3 ± 37,89 % за монотерапії високими дозами. Так само більша (але статистично незначуща) частка пацієнтів у групі комбінованого лікування (n = 86 [52,1 %]) порівняно з групою монотерапії високими дозами (n = 64 [39,3 %]) мала зниження на ≥ 50 % середнього добового показника болю за BPI-MSF наприкінці комбінованої/високодозової терапії (p = 0,068). У групі монотерапії високими дозами зменшення показника болю на ≥ 50 % досягли 46,9 % пацієнтів, які отримували прегабалін (600 мг на добу), і 28,4 % тих, хто отримував дулоксетин (120 мг на добу). Різниця між групами терапії щодо вторинних показників ефективності наприкінці комбінованого/високодозового лікування свідчила про переваги комбінованої терапії. На рисунку 2 зображено результати аналізу з використанням моделі MMRM: показники за опитувальником BPI, шкалами HADS, CGI-I та PGI-I. Відмінності не були статистично значущими, за винятком показника за підшкалою тривоги HADS (MMRM — середня різниця: -0,62 ± 0,31 бала; 95 % ДІ від -1,228 до -0,002; p = 0,049).

Початкова терапія. У попередніх аналізах, не скоригованих для багаторазових порівнянь початкової терапії, виявлено статистично значущі переваги дулоксетину щодо купірування болю (середня зміна середнього добового показника болю за BPI-MSF) порівняно з прегабаліном: через 4 тижні (MMRM — дулоксетин: -1,76 бала; прегабалін: -1,40 бала; середня різниця: -0,37 бала; 95 % ДІ від -0,63 до -0,10; p = 0,007) і через 8 тижнів (MMRM — дулоксетин: -2,30



Примітки: * статистично значуще для всіх показників; ** статистично значуще для періоду комбінованого/високодозового лікування (p = 0,049); символ ◆ позначає геометричні середні за методом найменших квадратів для різниці між дулоксетином та прегабаліном на початку терапії та між комбінованою і монотерапією високими дозами за комбінованого/високодозового лікування; горизонтальні лінії позначають пов'язані 95 % ДІ; «//» означає, що лінія 95 % ДІ перервана через обмежений простір.

Рисунок 2. Різниця між підходами до лікування щодо змінних ефективності на 8-му тижні початкової терапії (А) та комбінованого/високодозового лікування (В)

Адаптовано згідно з Tesfaye S. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN study»—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013 Dec.Vol. 154, № 12. P. 2616–2625.

бала; прегабалін: -1,68 бала; середня різниця: -0,61 бала; 95 % ДІ від -0,90 до -0,33; p < 0,001). Після початкової терапії у більшої частки осіб у групі дулоксетину (n = 151 [40,3 %]) середній добовий показник болю знизився за BPI-MSF на ≥ 50 % проти прегабаліну (n =104 [27,8 %]; p < 0,001). Кращі результати на користь дулоксетину мали для всіх підшкал BPI-MSF, оцінок за NPSI (крім спровокованого болю) та всіх оцінок за HADS. Середня зміна загального бала за NPSI становила -19,44 бала для дулоксетину та -14,68 бала для прегабаліну (MMRM — середня різниця: -4,76 бала; 95 % ДІ від -7,35 до -2,16; p < 0,001), а загального бала за HADS — -3,07 та -2,06 бала відповідно (MMRM — середня різниця: -1,01 бала; 95 % ДІ від -1,70 до -0,32; p = 0,004).

Безпека

Частота несприятливих явищ була вищою під час початкової терапії, ніж за комбінованого/високодозового лікування. Протягом кожного періоду не виявлено статистично значущих відмінностей між групами за частотою несприятливих явищ. У початковому періоді терапії найпоширенішими з них (> 10 % усіх пацієнтів) були: запаморочення (7,2 % [дулоксетин] проти 15,1 % [прегабалін], p < 0,001); сонливість (10,0 % [дулоксетин] проти 10,9 % [прегабалін], p = 0,730); нудота (14,2 % [дулоксетин] проти 6,5 % [прегабалін], p < 0,001). Протягом комбінованого/високодозового лікування про несприятливі ефекти не повідомляли ≤ 3 % пацієнтів і відмінності між варіантами терапії не були статистично значущими. Загалом 38 осіб, 25 (3,1 %) за початкової терапії та 13 (3,8 %) за комбінованого/високодозового лікування, мали серйозні побічні реакції, які фіксували не більш ніж у 3 пацієнтів (≤ 0,7 %) із кожної терапевтичної групи. Також не виявлено відповідних відмінностей між варіантами терапії. Єдиними серйозними побічними ефектами, що виникали у ≤ 2 пацієнтів у будь-якій групі лікування, протягом періоду початкової терапії були біль у грудях, гіперглікемія та суїцидальні думки. Під час комбінованого/високодозового лікування єдиним серйозним побічним ефектом, що спостерігався ≤ 1 пацієнта, був гастроентерит. За час дослідження смертельних випадків не сталося. Суттєва різниця на користь дулоксетину протягом періоду початкової терапії спостерігалася щодо оцінки суїцидальних думок/бажань, які виникали при лікуванні; їх оцінювали за пунктом 9 BDI-II: 7 осіб за терапії дулоксетином (1,8 %) порівняно з 20 пацієнтами, які отримували прегабалін (5,1 %; p = 0,017), повідомили про збільшення показника за цим пунктом. Упродовж комбінованого/високодозового лікування відповідна різниця між комбінованою терапією (6 пацієнтів [3,6 %] зі збільшенням цього показника) та монотерапією високими дозами (5 осіб [2,9 %] зі збільшенням цього показника; p = 0,770) не є суттєвою. Клінічно значущих висновків щодо інших змінних показників безпеки не виявили. Упродовж обох періодів терапії зміни рівня HbA1c були мінімальними. За початкової терапії середня зміна показника HbA1c становила -0,209 ± 1,085 % у групі дулоксетину та -0,016 ± 0,933 % у групі прегабаліну. За комбінованого/високодозового лікування середня зміна показника HbA1c була 0,125 ± 1,033 % у групі комбінованої терапії та 0,072 ± 0,795 % у групі високодозової монотерапії.

Обговорення

Основною проблемою, пов'язаною з НБ при ЦД, є брак активних контрольованих досліджень, які оцінювали б комбіноване лікування за менших дозувань кожного з препаратів (Tesfaye and Selvarajah, 2012). Це лягло в основу дослідження COMBO-DN (O'Connor and Dworkin, 2009; Vorobeychik et al., 2011). Попередній аналіз результатів початкової 8-тижневої терапії, не скоригованих для багаторазових порівнянь, уможливив порівняння ефективності дулоксетину та прегабаліну в дозах, які відповідали половині максимальних, тобто 60 і 300 мг на день відповідно. На відміну від досліджень комбінованого лікування, серед переваг цього слід зазначити його масштабність, застосування паралельних груп, засліпленість протягом усього періоду лікування і використання стандартних доз дулоксетину та прегабаліну, застосовуваних у сучасній клінічній практиці (Hanna et al., 2008; Gilron et al., 2009). Первинну кінцеву точку (значущу різницю щодо зміни середнього добового показника болю за BPI-MSF між комбінованою та високодозовою монотерапією) не вдалося продемонструвати після комбінованого/високодозового лікування. Різниця (незначуща) між підходами щодо всіх показників ефективності допускала надавати перевагу комбінованій терапії. Альтернативні дози і періоди лікування мали різні результати. За даними спостережного дослідження T. Tölle et al. (2012), більшість пацієнтів із болісною діабетичною полінейропатією не потребували застосування прегабаліну в дозах верхньої межі діапазону. При монотерапії прегабаліном середня добова доза становила 228 ± 95 мг, і лише 10 % приймали понад 300 (450 або 600 мг на добу). Безпека та переносимість не зазнавали негативного впливу при поєднанні 60 мг/добу дулоксетину та 300 мг/добу прегабаліну, а несприятливі явища за монотерапії високими дозами і комбінованому лікуванні були порівнянними. Дослідження включало рандомізоване порівняння дулоксетину (60 мг/добу) із прегабаліном (300 мг/добу) для початкової терапії болю протягом 8 тижнів. У попередніх аналізах, не скоригованих для багаторазового порівняння, відмінності між застосуванням дулоксетином і прегабаліном були статистично значущими на користь дулоксетину для всіх показників за BPI-MSF; усіх значень, за винятком спровокованого болю, за NPSI; усіх показників за HADS. Це свідчить про необхідність застосування дози прегабаліну, яка дещо перевищує 300 мг/добу, для забезпечення еквівалентного знеболювання порівняно з дулоксетином (60 мг/добу) у пацієнтів із болісним діабетичним НБ. Тобто, за даними попередніх досліджень, різні препарати можуть чинити неоднаковий вплив на больові симптоми або їх поєднання, яке зумовлене механізмами їх дії (Attal et al., 2011). Протягом початкової терапії виявлено суттєву різницю на користь дулоксетину щодо виникнення суїцидальних думок, тож за наявності депресії в осіб із діабетичною периферичною нейропатією слід віддавати йому перевагу як засобу початкової монотерапії. За комбінованого/високодозового лікування біль зменшився на ≥ 50 % у 46,9 % пацієнтів, які отримували прегабалін (600 мг/добу); за дулоксетину (120 мг/день) лише 28,4 % досягли цього показника. Це могло бути наслідком того, що більше пацієнтів, які лікувалися прегабаліном, згодом отримували комбіновану/високодозову терапію через брак відповіді початкової, вища дія застосування 600 мг/добу прегабаліну, ніж 120 мг/добу дулоксетину, найімовірніше, свідчить про кращу реакцію на таку дозу прегабаліну (Pritchett et al., 2007; Moore et al., 2009). Як зауважують дослідники, неможливо порівнювати дві групи високих доз за комбінованої/високодозової терапії, адже ефект лікування на другому 8-тижневому етапі зміщується з результатом початкового періоду, після якого респондери припиняли участь у дослідженні. Необхідний інший дизайн дослідження, який уможливить гнучке зіставлення доз двох препаратів на підставі відповіді та побічних ефектів.

Прегабалін схвалений для лікування НБ у Європі та США 2004 р. (Azmi et al., 2019). Його використовують для лікування генералізованого тривожного розладу, але передусім призначають при болісній діабетичній нейропатії, постгерпетичній невралгії та корінцевому болю, а також фіброміалгії (D'Arcy et al., 2017; Frampton, 2014; Tavakoli et al., 2012). П'ять професійних організацій підготували експертні настанови для лікування діабетичної полінейропатії, де прегабалін рекомендований як препарат першої лінії (Handelsman et al., 2015; Attal et al., 2010; Bril et al., 2011; Pop-Busui et al., 2017; NICE, 2017). Діабетична полінейропатія має значущий вплив на якість життя (50–70 % мають порушення сну), а епідеміологічні дані свідчать про високий рівень тривожності у цій популяції (Galer et al., 2000; Morin et al., 1998; McWilliams et al., 2003). Як анксіолітичний засіб прегабалін застосовують для лікування генералізованого тривожного розладу (Greenblatt and Greenblatt, 2018). А також для лікування характерних психосоматичних симптомів генералізованого тривожного розладу, як-от надмірного занепокоєння, підвищеної пильності та стійкої неспецифічної тривоги (Frampton, 2014). Прегабалін має позитивний вплив на супутні порушення сну порівняно з опіатами й антидепресантами (Ferini-Strambi, 2017). Порушення сну і ступінь його тяжкості корелює з вираженістю НБ і є предиктором реакції на прегабалін, що суттєво знижує показники болю. Найефективнішим воно було в тих, хто на вихідному рівні мав найтяжчі показники порушення сну (Vinik et al., 2014).

Висновки

Отримані результати ефективності лікування свідчать про перевагу комбінованої терапії дулоксетином (60 мг/добу) та прегабаліном (300 мг/добу). Комбінована терапія може бути обґрунтованим клінічним варіантом порівняно зі збільшенням дози для пацієнтів, які не досягають відповіді після початкової 8-тижневої монотерапії дулоксетином або прегабаліном у вказаних дозах. Поєднання дулоксетину з прегабаліном у цих дозах є безпечним і добре переноситься. Щодо болісної діабетичної нейропатії, то дані свідчать про кращий знеболювальний ефект дулоксетину порівняно з прегабаліном у дозі, яка становить половину максимальної. Дулоксетину слід віддавати перевагу як засобу початкової монотерапії при депресії у пацієнтів із діабетичною периферичною нейропатією. Підтвердження цих даних потребує подальших досліджень.

Підготувала ***Наталія Купко***

UA-NEOG-PUB-042021-059

Позбався болю, **ПОРИНЬ У ЖИТТЯ**

НЕОГАБІН

ПРЕГАБАЛІН

- Доведена ефективність при нейропатичному болю, фіброміалгії та генералізованому тривожному розладі [1-6]
- Доведена біоеквівалентність оригінальному прегабаліну [7]
- Один з найдоступніших за ціною прегабалінів в Україні [8]

acino

Швейцарські стандарти якості

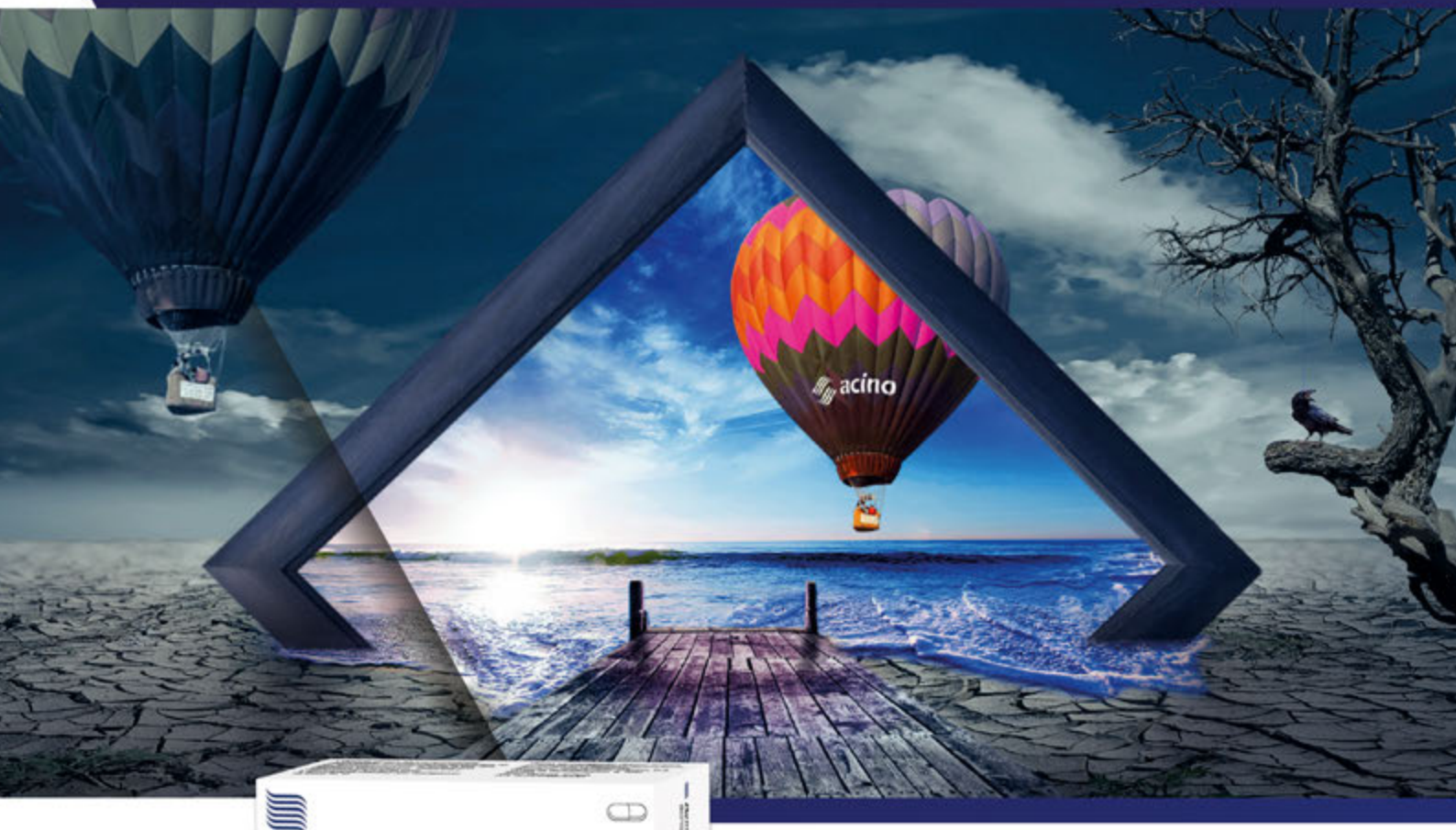
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату НЕОГАБІН 75, 150
Діюча речовина. Прегабалін. **Лікарська форма.** Капсули по 75 мг або по 150 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. **Фармакологічні властивості.** Прегабалін зв'язується з допоміжною субодиницею (альфа2-дельта-білок) потенціалозалежних кальцієвих каналів у центральній нервовій системі. **Показання.** Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої із допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Запаморочення і сонливість, посилення апетиту, сплутаність свідомості, дезорієнтація, дратівливість, ейфоричний настрій, зниження лібідо, безсоння, атаксія, порушення координації, порушення рівноваги, розлади уваги, погіршення пам'яті, тремор, дизартрія, парестезія, седація, в'ялість, головний біль, летаргія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, вертиго, блювання, запор, сухість у роті, метеоризм, гастроентерит, еректильна дисфункція, імпотенція, периферичний набряк, набряки, порушення ходи, відчуття сп'яніння, втома, збільшення маси тіла тощо. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. П. МОЗ України:** №UA/13702/01/01, №UA/13702/01/02; Наказ МОЗ України від 27.06.2014 №437. **Виробник**: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8, ТОВ «Фарма Старт» та ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» входять до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Arezz J.C. et al. BMC Neurology 2008: 8:33. 2. Dworkin R.H. et al. Neurology 2003; 60; 1274–83. 3. Croffrd L.J. et al. Pain 2008; 136(3):419–31. 4. Arnold L.M. et al. J Pain. 2008 Sep; 9(9):792–805. 5. Rickels K. et al. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep; 62(9):1022–30. 6. Baldwin D.S. et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:883–92. 7. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності лікарських препаратів. Код дослідження: PRG-FS. Заключний звіт, 2014, стор. 8. 8. Тижневник «Аптека», www.apteka.ua.

UA-NEOG-PIM-062019-028

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

Обери шлях **ЯСКРАВОГО ЖИТТЯ**



ДУЛОКСИН®
ДУЛОКСЕТИН

- Доведена ефективність при депресії, тривожному розладі та нейропатичному болю[1-3]
- Доведена біоеквівалентність оригінальному дулоксетину[4]
- Зручність прийому – 1 раз на добу[3]

acino
Швейцарські стандарти якості

UA-DULO-IMI-092020-001

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДУЛОКСИН®
Склад: 1 капсула містить 33,7 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 30 мг; або 67,4 мг дулоксетину гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг; **Лікарська форма.** Капсули кишковорозчинні тверді. **Фармакотерапевтична група.** Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21. **Фармакологічні властивості.** Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину. Він незначною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при лікуванні депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефрину і, як наслідок, посиленням серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить болезаспокійливу дію, що, імовірно, є результатом уповільнення передачі больових імпульсів у ЦНС. **Показання.** Лікування великих депресивних розладів. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованих тривожних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування дулоксетину з неселективними, незворотними інгібіторами моноаміноксидази (І МАО) протипоказане. Захворювання печінки, які можуть спричинити печінкову недостатність. Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флувоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину в плазмі крові. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Починати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційного ризику гіпертонічного кризу. **Побічні реакції.** Зниження апетиту; безсоння, збудження, зниження лібідо, тривожність, аноргазмія, незвичні сновидіння; головний біль, сонливість; запаморочення, летаргія, тремор, парестезія; розпливчасте зображення; дзвін у вухах; пришвидшене серцебиття; підвищення артеріального тиску, припливи жару; позіхання; нудота, сухість у роті; запор, діарея, біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм; підвищене потовиділення, висипання; кістково- м'язовий біль, м'язовий спазм; дизурія, часте сечовипускання, полакіурія; еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції; падіння, втома; зниження маси тіла (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом.
Виробник. Лабораторіос Нормон, С.А./ Laboratorios Normon, S.A. **Наказ МОЗ України** 02.10.2019 No 2004. Р. п. No UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. ЗМІНИ ВНЕСЕНО **Наказ МОЗ України** 23.04.2020 No 945
1. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. 2. УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ, ВТОРИННОЇ(СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ. ДЕПРЕСІЯ (Наказ МОЗ України від 25 грудня 2014 року № 1003). 3. Інструкція для медичного застосування препарату Дулоксин. Р. П. МОЗ України: № UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України від 02.10.2019 №2004. 4. Bioequivalence Study Number - N-DUL-12-180, Clin report March., 2013.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua