

# Використання прегабаліну в лікуванні діабетичної нейропатії з больовим синдромом: огляд клінічних досліджень

Продовження. Початок у № 3, стор. 44

**Більшість міжнародних рекомендацій розглядають прегабалін як препарат першої лінії в лікуванні пацієнтів із діабетичною нейропатією з больовим синдромом (ДНБС). Прегабалін значно полегшує біль і добре переноситься. Його ефективність щодо зменшення нейропатичного болю не підлягає сумніву, проте потрібне подальше вивчення інших властивостей цього препарату, зокрема – впливу на тривожність та розлади сну в пацієнтів із діабетичною полінейропатією. Ефективність прегабаліну сприяла вивченню інших потенційних точок дії при лікуванні нейропатичного болю та розробці таких нових ГАМК-ергічних агентів, як, наприклад, мікрогабалін. У цьому огляді розглянуто роль прегабаліну у веденні пацієнтів із ДНБС, а також розповідається про його можливі побічні ефекти, зокрема – сонливість і запаморочення, які можуть стати причиною відміни препарату.**

## Результати порівняльних досліджень

Згідно з даними Bansal та співавт. [54], амітриптилін і прегабалін однаково ефективні у хворих на ДНБС, проте в групі амітриптиліну побічні ефекти виникали у 65%, а в групі прегабаліну – у 25% пацієнтів. У наступному рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) різниці при використанні прегабаліну, дулоксетину чи амітриптиліну не було [55]. Прийом прегабаліну покращував сон, а дулоксетину – зменшував загальну тривалість сну та збільшував кількість пробуджень [55]. Серйозних побічних реакцій у групі прегабаліну зафіксовано не було. Quilici та співавт. провели метааналіз, який показав, що дулоксетин, прегабалін і габапентин є однаково ефективними та відрізняються лише переносимістю. У дослідженні, яке було здійснено в Іспанії (фінансовано компанією Pfizer), прегабалін порівнювався зі стандартною терапією (антидепресанти, опіоїди, протисудомні засоби, крім прегабаліну) у пацієнтів із рефрактерною ДНБС. Згідно з отриманими результатами прегабалін покращував якість життя пацієнтів [58]. Після цього результати досліджуваної групи порівнювалися з такими, що були отримані в групі прийому габапентину. Відповідно до них група прегабаліну мала 8 додаткових днів без болю (стандартна помилка (СП): 0,4), 6 днів – зі зменшенням болю  $\geq 30\%$ , (СП: 0,4), 9 днів – зі зменшенням болю  $\geq 50\%$  [59]. Хоча використання прегабаліну було дорожчим, ніж габапентину (214,6 та 157,4 євро відповідно;  $p < 0,001$ ), воно потребувало більш дешевої супутньої знеболювальної терапії (176,5 та 306,7 євро відповідно;  $p < 0,001$ ) [59].

Зменшення болю при ДНБС часто вдається досягти за допомогою не одного препарату [60]. COMBO-DN є найбільшим дослідженням, в якому порівнювалася монотерапія дулоксетином і прегабаліном з їх комбінацією ( $n=339$ ) [61]. Монотерапія стандартними дозами препаратів мала однаково ефективність [61]. В іншому аналізі дулоксетин у дозі 60 мг був ефективніший за прегабалін у дозі 300 мг/добу протягом перших 8 тиж терапії. Результати, отримані в ході дослідження COMBO-DN, свідчать, що монотерапія високими дозами ефективніша в пацієнтів із сильним болем, тоді як комбінована терапія має переваги у хворих із легким і помірним болем [62]. Пацієнти, які отримували дулоксетин (60 мг/добу) як початкову терапію, краще відповідали на комбінацію дулоксетину та прегабаліну, а також мали більше позитивних ефектів від високих доз дулоксетину (120 мг/добу) при парестезіях і дизестезіях [62, 63]. У ще одному РКД амітриптилін, дулоксетин і прегабалін мали однаково анальгетичну дію [64]. При визначенні полісомнографічних параметрів було встановлено, що прегабалін покращує тривалість сну, а дулоксетин підвищує кількість пробуджень і зменшує загальну тривалість сну [64].

Порівняння прегабаліну та пластиру з 5% розчином лідокаїну ( $n=229$ ) в осіб із постгерпетичною невралгією та ДНБС [65] свідчить, що за відсутності відповіді на монотерапію прегабаліном рекомендується використання пластиру з 5% лідокаїном. В іншому дослідженні додавання низьких доз оксикодону до прегабаліну не впливало на ступінь знеболення [66].

## Тривожність, ДНБС та прегабалін

Хронічний біль супроводжується тривогою, депресією та порушенням сну, які негативно впливають на щоденну активність [67]. ДНБС суттєво погіршує якість життя [68, 69], а 50-70% пацієнтів звертаються до лікарів зі скаргами на хронічний біль та повідомляють про порушення сну [70-72], 20% – мають тяжку депресію [73-77]. У країнах Європейського союзу прегабалін схвалений для використання у вигляді анксиолітичного засобу для лікування генералізованого тривожного розладу (ГТР), у той час як у США препарат із цією метою використовують

офф-лейбл [78]. Його механізм дії значно відрізняється від механізму дії інших анксиолітичних засобів і супроводжується стійким зменшенням тривожності [5]. Численні дослідження показали, що тривале використання прегабаліну зменшує тривогу й уповільнює розвиток ГТР у порівнянні з плацебо [5].

Після завершення дослідження SCI у пацієнтів, які приймали прегабалін, спостерігалось зменшення болю більш як на 30% [42, 80, 81]. Подальші результати показали, що зменшення інтенсивності болю зберігалось протягом наступних 12 міс [42, 80, 81]. Прегабалін мав однаково ефективність при багатьох нейропатичних больових синдромах, покращував якість життя та зменшував тривогу в пацієнтів [79].

Прегабалін у дозі 200-600 мг на добу за декілька прийомів помітно знижував рівень тривоги, оцінений за шкалою тривоги Гамільтона (HAM-A) [5, 51]. Побічні ефекти виникали в 50% пацієнтів, а сонливість спостерігалась у 32% обстежених [51]. В іншому мультицентровому дослідженні використання прегабаліну протягом 4 тиж призводило до зменшення болю (-40%), зменшення тривоги (-42%) та нормалізації сну (-43%) [82]. Середня доза прегабаліну становила 300 мг на добу [82].

## Розлади сну та хронічний біль

ДНБС асоційована зі значним порушенням сну, тому його оцінка є важливою для визначення результату лікування [83, 84]. Порушення сну супроводжуються низьким больовим порогом [85]. Розлади сну чи його відсутність посилюють больову чутливість [86].

## Голуба пляма: центр болю та вплив на сон

Голуба пляма (The locus coeruleus) – це скупчення норадренергічних нейронів у дорсальних рогах спинного мозку з поширенням аксонів до головного мозку [90]. Активність голубої плями найвища під час неспання і повільної фази сну, а під час фази швидкого сну – найнижча [90]. Голуба пляма відіграє складну роль у модуляції нейропатичного болю та може пригнічувати розвиток болю, аллодинії та гіпералгезії після пошкодження нервів [91]. Дослідження на тваринах показали, що підвищена активність голубої плями прямо пропорційна ступеню аллодинії [92]. Крім того, агоністична та анальгетична дія виникає у відповідь на введення субстанції P безпосередньо в голубу пляму [93]. Цей ефект усувають попередньо ін'єкцією антагоніста рецептора нейрокініна-1 (функціональна область зв'язування субстанції P) та іншого агента, його бімбину, антагоніста альфа-2 адренорецепторів [94]. Габапентин демонстрував властивість «антигіперчутливості» завдяки прямому впливу на голубу пляму в шурів чоловічої статі на моделі пошкодження периферичного нерва, що супроводжувалося підвищенням активності голубої плями [95].

## Прегабалін, ДНБС та сон

Прегабалін покращує якість сну в 77% пацієнтів [96]. Прегабалін і габапентин показали хороші результати в лікуванні нейропатичного болю, вони краще нормалізують сон, ніж опіати та антидепресанти [97]. Розлади сну корелюють із тяжкістю нейропатичного болю та є предикторами відповіді на лікування [98]. Прегабалін значуще зменшує інтенсивність болю, а кращий результат виникає в тих пацієнтів, які мають важчі розлади сну на початку терапії [98]. Згідно з результатами 9 систематичних оглядів клінічних досліджень прегабалін є ефективним та добре переноситься при порушеннях сну в осіб із ДНБС та постгерпетичною невралгією [99].

## Фантомні кінцівки (Phantom Limb) та прегабалін

Цукровий діабет є найчастішою причиною нетравматичних ампутацій кінцівок, причому у 80% виразки стоп

передують ампутаціям у хворих на діабет [100]. Фантомний біль виникає у 80% пацієнтів після ампутацій [101] та призводить до значного стресу пацієнтів та їхніх близьких. Фантомний біль описують як стріляючий, колючий, пульсуючий та/або пекучий із частими порушеннями сну [102]. Він супроводжується посиленням стресу, тривоги, депресії, що дуже негативно позначається на якості життя [103]. Швидке досягнення контролю над болем зменшує час післяопераційної реабілітації [104]. Є невелика кількість досліджень щодо використання прегабаліну в лікуванні фантомних болів [105]. Сьогодні превентивне застосування прегабаліну при фантомних болях є спорядичним у Великій Британії. Необхідні додаткові РКД для визначення ролі прегабаліну в стандартному лікуванні пацієнтів після ампутацій та за наявності фантомних болів. Більшу доказову базу при фантомних болях поки має габапентин [105].

## Нові можливості лікування ДНБС

Вольтаж-залежні кальцієві канали містять субодиницю альфа-2-дельта 1 ( $\alpha 2\delta-1$ ) та альфа-2-дельта 2 ( $\alpha 2\delta-2$ ).  $\alpha 2\delta-1$  взаємодіє з NMDA-рецепторами та сприяє синаптичній експресії  $\alpha 2\delta-1$  NMDA комплексу рецепторів при нейропатичному болі [106]. Габапентин і прегабалін зменшують нейропатичний біль шляхом неселективного впливу на  $\alpha 2\delta-1$  субодиницю NMDA-рецепторів [107], пригнічуючи таким чином вивільнення таких нейротрансмітерів, як глутамат, і зменшуючи підвищену збудливість спинного мозку. Мірогабалін (DS-5565) (Daichi-Sankyo, Японія) показує вищу спорідненість до  $\alpha 2\delta-1$  [108].

Vinik та співавт. (2014) провели велике мультицентрове дослідження, 2-га фаза якого включала групи активного порівняння, де різні дози мікрогабаліну (5; 10; 15; 20; 30 мг/добу) порівнювали з прегабаліном і плацебо [109]. Раннє зниження середньодобової інтенсивності болю протягом 5 тиж терапії визначалося при використанні мікрогабаліну в дозі 15, 20 і 30 мг/добу відносно плацебо. Для порівняння, учасники дослідження, яким було призначено прегабалін у дозі 300 мг/добу, не зазначали зменшення болю протягом 5-тижневого періоду лікування. Найчастіше виникали такі небажані явища, як запаморочення (9,4%), сонливість (6,1%) та головний біль (6,1%) [109].

Вольтаж-залежні натрієві канали вважаються перспективною терапевтичною мішенню. Зокрема, найбільшу увагу привертають вольтаж-залежні натрієві канали 1.7, оскільки в людей з їх мутацією розвиваються тяжкі хронічні больові синдроми [110]. Зараз проводиться багато досліджень щодо натрієвих каналів. Так, триває дослідження компанії Pfizer (PF-05089771) [111], розпочато 2-гу фазу дослідження щодо ДНБС, Biogen (BIB074, раніше відоме як CNV-1014802) [112], Xenon та Teva (XEN-402 чи TV-45070; фаза 2-га при ДНБС) [113], Sumitomo Dainippon Pharma (DSP-2230; 1-ша фаза дослідження) [114] та AstraZeneca (AZD-3161; 2-га фаза дослідження, GlaxoSmithKline (GSK-2339345) 2-га фаза дослідження) [115] та Gilead (GS-6615) [116].

## Висновки

Наявність у пацієнта ДНБС значуще впливає на якість життя, призводить до виникнення хронічного болю, порушує сон, погіршує настрій. Ведення пацієнтів із ДНБС потребує полегшення симптомів за допомогою такого добре вивченого препарату, як прегабалін. Він є ефективним і безпечним, добре переноситься, сприяє нормалізації сну та покращанню настрою. У декількох РКД прегабалін продемонстрував свою здатність полегшувати біль і нормалізувати сон навіть при застосуванні малих доз препарату (300 мг/добу). Незважаючи на те що досліджень, в яких порівнювали прегабалін із плацебо, було здійснено вже доволі багато, спостереження в середньому тривали від 6 до 14 тижнів. Потрібні більш тривалі дослідження, для того щоби визначити всі переваги та корисні властивості прегабаліну.

Список літератури знаходиться в редакції.

S. AzmiKariem, T. El. Hadd et al. Pregabalin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review // Diabetes Therapy. – Vol. 10, Issue 1. P. 35-56.

Адаптований переклад з англ. Валерія Палька

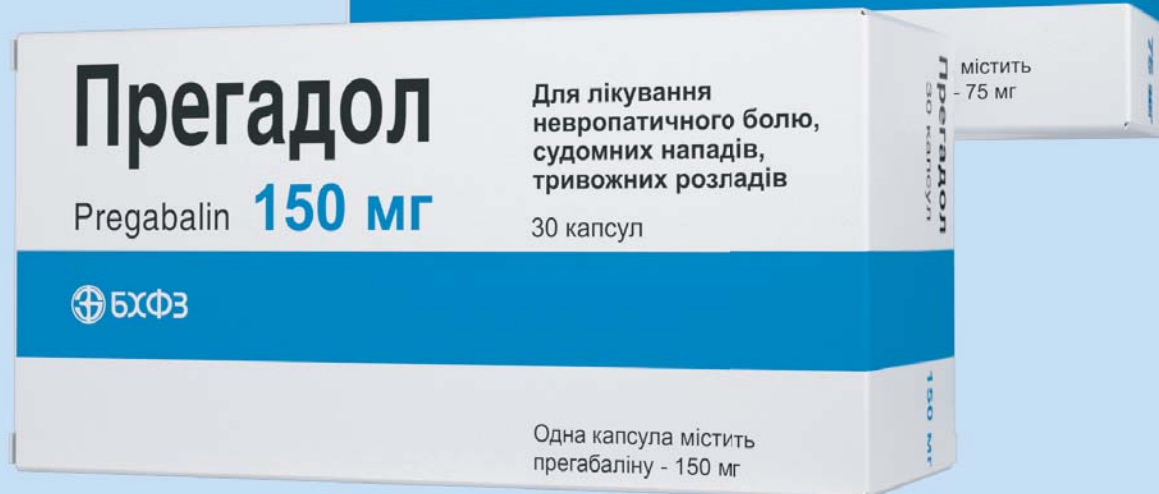


# Прегадол

## Pregabalin

# Звільнись від болю

- Доведена ефективність при лікуванні нейропатичного болю, генералізованого тривожного розладу та фіброміалгії
- Забезпечує зниження больового синдрому та покращення сну впродовж першого тижня лікування
- Володіє вираженим анксиолітичним ефектом



Коротка інформація про лікарський засіб Прегадол. Склад: 1 капсула містить прегабаліну 75 мг або 150 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Дитячий вік. Спосіб застосування та дози. Прегабалін призначати у дозі 150-600 мг /добу, розподіливши її на 2-3 прийоми. Лікарський засіб можна приймати незалежно від прийому їжі. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями є запаморочення і сонливість. Можливе виникнення ейфоричного настрою, сплутаності свідомості, дратівливості, зниження лібідо, дезорієнтації, безсоння, підвищення апетиту, порушень зору, диспепсичних розладів, збільшення маси тіла. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції застосування. РП № UA/16387/01/01; № UA/16387/01/02 від 25.10.2017. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ.

**БХФЗ**  **bcpp**

ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,  
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру 17  
Тел: (044) 205-41-23, 497-71-40  
[www.bcpp.com.ua](http://www.bcpp.com.ua)