

## Прегабалин — международный стандарт терапии диабетической периферической нейропатии

**Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) представляет собой одно из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД) 1 и 2 типа: по данным разных источников, этой патологией страдает 30-40% больных СД (Iqbal Z. et al., 2018; Azmi S. et al., 2019). Принимая во внимание последние статистические данные о прогрессивном росте распространенности СД во всем мире, эксперты ожидают увеличения количества пациентов с ДПН (Iqbal Z. et al., 2018).**

Еще одним фактором, определяющим пристальное внимание врачей всего мира к этой проблеме, является значительное экономическое бремя, ассоциированное с ДПН. Столь высокая распространенность, значимое ухудшение качества жизни и увеличивающаяся социально-экономическая значимость предопределили появление нескольких нормативных документов, регламентирующих особенности фармакологической терапии ДПН. В настоящее время опубликовано 5 международных практических руководств по лечению ДПН, подготовленных экспертами различных авторитетных медицинских сообществ.

Несмотря на некоторые различия в положениях упомянутых нормативных документов, эксперты Американской ассоциации клиницистов эндокринологов (AAACE), Американской академии неврологов (AAN), Американской ассоциации диабета (ADA), Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) и Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) единодушно утверждают, что терапией первой линии ДПН может быть прегабалин. Почему представители различных обществ из разных стран мира настолько солидарны в решении вопроса медикаментозной терапии ДПН? Чем обусловлен выбор ведущих специалистов? Что особенного в прегабалине — препарате выбора? В данной статье постараемся дать исчерпывающие ответы на эти непростые вопросы.

### Прегабалин: от фармакологических особенностей к клиническому применению

**Фармакокинетические особенности**  
Известно, что дисфункция периферических нервных волокон при СД может сопровождаться появлением разнообразных клинических симптомов, однако наиболее частой формой поражения нервной системы является болевая дистальная симметричная полинейропатия. Независимыми факторами, определяющими ее появление, признаны длительное течение СД, неудовлетворительный контроль гликемии и уровня липидов в плазме крови, женский пол. Помимо выраженного болевого синдрома, вынуждающего обращаться за медицинской помощью, пациентов беспокоят нарушение сна, тревожность, слабость. Все перечисленные симптомы успешно купирует прегабалин, имеющий высокое сродство к  $\alpha_2\delta$ -протеину в центральной нервной системе.

По своей структуре прегабалин подобен нейротрансмиттеру ГАМК, обладающей ингибиторными свойствами, но механизм действия прегабалина отличается от ГАМК-эргической модуляции и окончательно еще не изучен (Azmi S. et al., 2019). Связываясь с субъединицей кальциевых каналов на пресинаптических терминалах нейронов, прегабалин способствует уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров (глутамата, норадреналина, субстанции P), что замедляет передачу нервного импульса на следующий нейрон и в итоге приводит к уменьшению болевого синдрома.

Несмотря на то что механизм действия прегабалина подобен таковому габапентина, прегабалин обладает улучшенным фармакокинетическим профилем по сравнению со своим предшественником: он быстро всасывается, имеет высокую биодоступность (не менее 90%), обладает линейной фармакокинетикой и длительным периодом полувыведения, не связывается с белками и не метаболизируется в печени, выводится с мочой в неизменном виде. Эти фармакологические особенности обуславливают целый ряд клинических преимуществ прегабалина: его можно принимать независимо от приема пищи, нет необходимости контролировать концентрацию препарата в плазме крови, целесообразно

назначать для двукратного приема в течение суток. Отсутствие межлекарственных взаимодействий с препаратами, метаболизирующимися в печени при помощи системы цитохрома P450, определяет не только отсутствие гепатотоксического действия, но и возможность безопасного сочетания прегабалина с другими лекарственными средствами. Единственным нюансом, который необходимо учитывать, является почечный путь экскреции (большая часть препарата в неизменном виде выводится почками), поэтому дозу прегабалина у лиц с почечной недостаточностью следует уменьшать.

### Доказательная база

В 2004 г. прегабалин получил разрешение Управления по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для лечения нейропатической боли, в том же году его применение было одобрено в Европе. В настоящее время прегабалин используется для терапии нейропатической боли в 120 странах, причем в ряде из них он применяется также для купирования генерализованного тревожного расстройства, поскольку обладает анксиолитическими свойствами (Azmi S. et al., 2019). За 15-летнюю историю клинического применения прегабалина накоплена обширная доказательная база: результативность этого препарата доказана как в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), так и в систематических обзорах и метаанализах.

В одном из ранних РКИ, изучавшем эффективность прегабалина в лечении ДПН, Rosenstock и соавт. показали достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома, улучшение сна, нормализацию настроения и уменьшение тревожности у пациентов, принимавших прегабалин в дозе 300 мг/сут на протяжении 8 нед (n=146).

В другом РКИ определена эффективная доза прегабалина для купирования болевой ДПН (Lesser H. et al., 2004). Дизайн этого исследования предполагал рандомизацию участников для терапии прегабалином в дозе 150, 300, 600 мг/сут либо плацебо (n=338) на протяжении 5 нед. Исследователи констатировали достоверное улучшение самочувствия пациентов, принимавших прегабалин в дозе 300 и 600 мг/сут: прием препарата в указанных дозировках сопровождался снижением интенсивности болевого синдрома, восстановлением ночного сна, улучшением качества жизни. Авторы обоих исследований отмечали появление положительной динамики в самочувствии больных уже в течение первой недели терапии: на 3-4-й день выраженность болевого синдрома начинала уменьшаться, сон улучшался; позитивные сдвиги продолжались во время титрации дозы препарата, а также в фазе поддерживающего лечения. При этом в обоих РКИ зафиксированы хорошая переносимость и высокий профиль безопасности прегабалина.

Прегабалин можно с уверенностью рекомендовать больным СД вне зависимости от его типа (Parsons V. et al., 2018). Терапия прегабалином позволяет добиться снижения интенсивности болевого синдрома на 30% практически с одинаковой вероятностью как у больных СД 2 типа (отношение шансов (ОШ) 1,91; 95% ДИ 1,61-2,27), так и у пациентов с СД 1 типа (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,18-3,44; в обоих случаях p<0,01). Кроме того, прегабалин способствует значительному улучшению сна у лиц, страдающих СД 2 типа (ОШ 2,01; 95% ДИ 1,69-2,39) и 1 типа (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,06-3,09; в обоих случаях p<0,05).

Относительно недавно установлен не менее значимый факт. Оказывается, результативность прегабалина не зависит от времени появления ДПН: препарат эффективно купирует как длительно существующий болевой синдром, так и недавно возникшую нейропатическую боль (Perez S. et al., 2017).

Прегабалин имеет целый ряд других преимуществ, которые представляют его в выгодном свете по сравнению с иными препаратами, используемыми в лечении ДПН. Например, греческие исследователи доказали, что прегабалин эффективнее снижает интенсивность болевого синдрома при ДПН и постгерпетической невралгии, чем габапентин (Athanasakis K. et al., 2013). Кроме того, эти авторы впервые продемонстрировали экономические преимущества терапии прегабалином: несмотря на несколько большую стоимость лечения прегабалином, общие финансовые затраты пациентов значительно ниже таковых при применении габапентина за счет уменьшения потребности в стационарном лечении и дополнительных визитах к врачу. Более подробный экономический анализ терапии прегабалином и габапентином представлен в работе A. Sicras-Mainar и соавт. (2017). Ученые установили, что длительность терапии прегабалином несколько короче, чем необходимый курс лечения габапентином (5,2 vs 5,5 мес соответственно; p=0,124). Скорректированная средняя общая стоимость терапии одного пациента при использовании прегабалина была достоверно ниже таковой при применении габапентина (2413 vs 3201 евро соответственно; p=0,002). Статистически значимые отличия зафиксированы за счет достоверно более низких затрат на здравоохранение (1307 vs 1538 евро соответственно; p<0,001), меньшего уровня расходов, не связанных со здравоохранением (1106 vs 1663 евро соответственно; p=0,023). Полученные данные авторы объяснили меньшим использованием сопутствующих препаратов, более редким посещением врачей первичной медицинской помощи и уменьшением количества дней нетрудоспособности.

Отдельно следует упомянуть о преимуществах прегабалина по сравнению с еще одним препаратом, который входит в рекомендации по лечению ДПН, — дулоксетином. В отличие от лечения дулоксетином терапия прегабалином сопровождается меньшим количеством фармакокинетических или фармакодинамических межлекарственных взаимодействий. Помимо этого, пациенты, получающие дулоксетин, чаще прибегают к дополнительному приему опиоидов. Именно поэтому J. Ellis и соавт. (2015) рекомендуют учитывать данный параметр при выборе терапии ДПН и отдавать предпочтение прегабалину.

### Особенности клинического применения

Эффективность прегабалина в лечении ДПН показана в ряде систематических обзоров и метаанализов: S. Zhang и соавт. (2015), V. Parson и соавт. (2016), L. Arnold и соавт. (2017), S. Vilar и соавт. (2018), J. Waldfoegel и соавт. (2018) приводят убедительные доказательства превосходства прегабалина над плацебо в купировании ДПН. Кроме того, в этих же метаанализах определены оптимальная дозировка и схема приема прегабалина: по сравнению с плацебо прегабалин в дозе 150-600 мг/день достоверно и дозозависимо уменьшает интенсивность боли и нарушений сна у пациентов с болевой формой ДПН. При этом выраженный обезболивающий эффект развивается на протяжении от 4-5 дней до 2 нед терапии (данный разброс обусловлен различиями в использованной дозе препарата). В настоящее время терапию прегабалином начинают с малых доз (75-150 мг/сут) с последующей относительно быстрой (в течение нескольких недель) титрацией до достижения максимально переносимой дозы (600 мг/сут). Авторы метаанализов подчеркивают хорошую переносимость прегабалина; наиболее типичные побочные реакции (головное головокружение, головная боль, сонливость) возникают достаточно редко и не ограничивают возможность длительного приема препарата.

### Прегабалин — международный стандарт терапии ДПН

В настоящее время прегабалин рекомендован пятью авторитетными международными профессиональными сообществами для лечения ДПН и отнесен к терапии первой линии в отличие от дулоксетина, который признан средством выбора только в четырех руководствах (табл.).

Таким образом, ДПН — одно из наиболее распространенных осложнений СД, которое значительно ухудшает качество жизни больных. Применение прегабалина, эффективного препарата, рекомендованного пятью международными руководствами, — залог быстрого достижения клинического эффекта (успешного купирования болевого синдрома) при минимальной вероятности развития побочных явлений. Еще одним значимым преимуществом терапии прегабалином является возможность безопасно принимать его совместно со многими другими лекарственными средствами.

### Прегадол — прегабалин отечественного производства

Недавно на отечественном фармацевтическом рынке появился препарат Прегадол (ПАО НПЦ «Боршаговский ХФЗ»), капсулы которого содержат 75 или 150 мг прегабалина. Удобная форма выпуска, позволяющая точно подобрать максимально переносимую терапевтическую дозу препарата, в сочетании с высокой эффективностью, безопасностью и экономической привлекательностью делает международные стандарты терапии ДПН доступными широкому кругу украинских пациентов.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Лада Матвеева**

Линия терапии	EFNS (2010)	AAN (2011)	NICE (2013)	AAACE (2015)	ADA (2017)
Первая	Амитриптиллин Дулоксетин Прегабалин Венлафаксин Габапентин	Прегабалин	Амитриптиллин Дулоксетин Прегабалин Габапентин	Амитриптиллин ИОЗС Прегабалин Габапентин Клонидин	Дулоксетин Прегабалин
Вторая	Трамадол Опиоиды	Амитриптиллин Дулоксетин Венлафаксин Габапентин Трамадол Опиоиды Капсаицин	Амитриптиллин Дулоксетин Прегабалин Габапентин	Трамадол Топирамат Лидокаин 5% Капсаицин	ТЦА Габапентин
Третья			Каспаицин Трамадол		

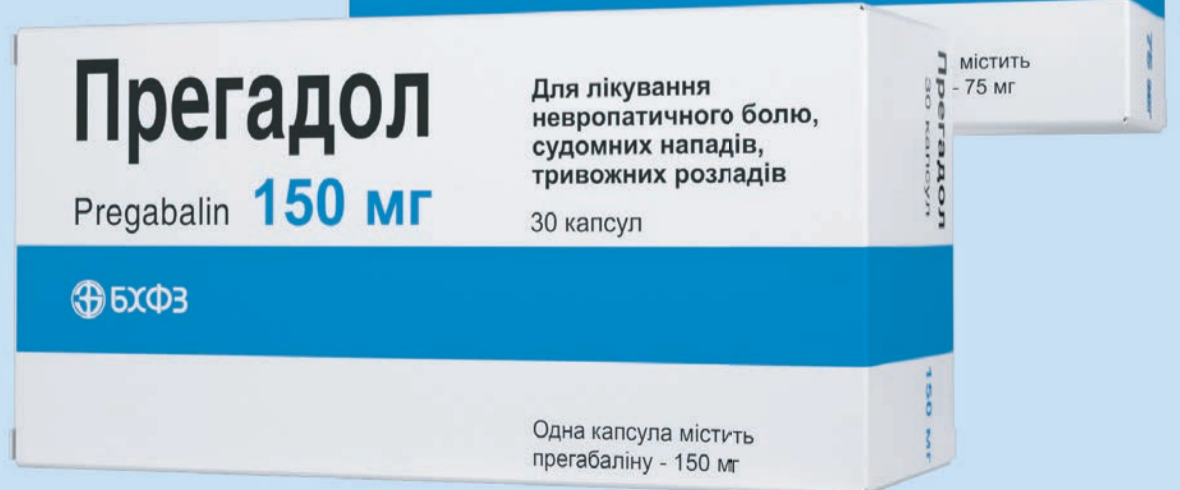
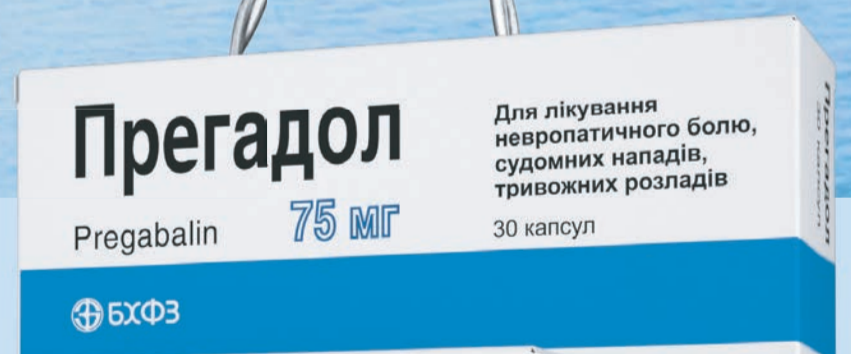
Примечания: ИОЗС — ингибиторы обратного захвата серотонина-норадренина; ТЦА — трициклические антидепрессанты.

# 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 прегадоліну 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. Прегадолін 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)