

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

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) – це захворювання, яке характеризується ураженням нервів верхніх і нижніх кінцівок і виникає зазвичай на тлі цукрового діабету (ЦД) як 1, так і 2 типу. Симптомами ДПН є втрата чутливості, слабкість та біль. Приблизно 30–40% хворих на ЦД мають ДПН, причому кількість таких пацієнтів буде зростати, із прогнозованим зростанням кількості хворих на діабет. Діабетична нейропатія з больовим синдромом (ДНБС, painful diabetic neuropathy, rDPN) є виснажливим ускладненням ЦД, яке негативно впливає на якість життя пацієнта та вважається викликом для лікарів різних закладів охорони здоров'я. У лікуванні пацієнтів із ДНБС препаратом першої лінії є прегабалін, який забезпечує адекватне зменшення болю та має добрий профіль безпеки. Крім цього він є ефективним у терапії таких супутніх розладів у пацієнтів із ДНБС, як тривога та порушення сну. А втім, необхідне подальше вивчення ефективності та механізмів впливу прегабаліну на відчуття тривоги та розлади сну для відбору тих пацієнтів, які будуть мати максимум користі від призначення згаданого препарату.

Прегабалін (S-енантіомер 3-ізобутил-гама-аміно-бутирової кислоти) був затверджений для лікування нейропатичного болю в Європі та США у 2004 році. Уперше прегабалін як аналог гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) був синтезований у 1990 році [1,2]. Це ГАМК-ергічний препарат, який схвалено для лікування нейропатичного болю більш як у 120 країнах. Прямими показами до призначення препарату є ДНБС, постгерпетична невралгія, корінцевий больовий синдром та фіброміалгія [5, 6]. Використання прегабаліну як ад'ювантного протиепілептичного засобу є обмеженим [3], хоча його можна застосовувати при парціальних судомах [4]. Завдяки своїм анксиолітичним властивостям [4] прегабалін можна також використовувати в терапії генералізованих тривожних розладів. Відповідно до більшості міжнародних клінічних рекомендацій прегабалін і габапентин є засобами першої лінії в лікуванні пацієнтів із ДНБС. П'ять спеціалізованих організацій підготували експертні рекомендації щодо ведення пацієнтів із ДНБС [7–11], причому прегабалін розглядається як засіб першої лінії в 5 з них (а дулоксетин – лише в 4 із рекомендацій, крім Американської академії неврології) [7–11].

Прегабалін є структурним аналогом ГАМК (гальмівний нейромедіатор центральної нервової системи – ЦНС), однак механізм його дії відрізняється від ГАМК-ергічної модуляції та залишається повністю невивченим. Зазвичай біль зменшується протягом першого тижня від початку лікування. Механізм дії прегабаліну пов'язаний із блокуванням альфа-2-дельта субодиниці ($\alpha 2\delta$) кальцієвих каналів пресинаптичних терміналей ЦНС. Це призводить до пригнічення вивільнення таких нейротрансмітерів, як глутамат [12–14].

Прегабалін за своїми властивостями схожий на габапентин, але, оскільки він у 2–4 рази сильніший, потрібна менша доза препарату [15]. У більшості випадків лікування нейропатичного болю початкова доза прегабаліну складає 75–150 мг, а потім протягом декількох тижнів титрується до максимально переносимої дози (цільова доза – 600 мг/добу) [15]. Прегабалін має високу біодоступність ($\geq 90\%$), а період напіввиведення становить приблизно 9 годин [16–18]. Частими побічними ефектами прегабаліну є запаморочення, сонливість і головний біль (10% пацієнтів) [17]. Прегабалін швидко всмоктується в кров'яне русло, а відсутність зв'язування з білками плазми зменшує ймовірність взаємодії з іншими препаратами. Важливо, що він не метаболізується під час першого проходження через печінку [4, 19]. Хоча залежність від прегабаліну при застосуванні його в терапевтичних дозах виникає дуже рідко [20], останні повідомлення з Англії та Уельсу стверджують про 20-кратне зростання кількості смертей, які пов'язують зі зловживанням прегабаліну (зафіксовано 4 смерті у 2012 р. та 111 смертей у 2016 р. проти 8 та 59 смертельних випадків відповідно через зловживання габапентину) [21]. Швидке зростання смертності пов'язано з попереднім неправильним прийомом препаратів, комбінуванням з опіоїдами чи самостійним надмірним підвищенням дози (наприклад, у 10–20 разів більше за норму) [22]. Можлива декласифікація та посилення нагляду за відпуском препарату може мати серйозні наслідки для багатьох мільйонів людей, які страждають від нейропатичного болю, оскільки це може ускладнити призначення та купівлю препарату.

Методи дослідження

Нами було проведено комплексний огляд літератури, який включав пошук даних в електронних базах (EMBASE, PubMed, OVID), і огляд статей тих авторів, які є експертами в ДНБС. Для пошуку застосовувалися такі ключові слова, як «діабетична нейропатія з больовим синдромом», «діабетична нейропатія», «порушення сну», «тривога», «депресія» в поєднанні зі словом «прегабалін». У статті здійснено огляд даних літератури, тому безпосередньо досліджень за участю людей чи тварин не було.

Поширеність діабетичної нейропатії та потреби в лікуванні

Поширеність ЦД набула масштабу епідемії в усьому світі, при цьому Міжнародна федерація діабету (IDF) прогнозує зростання кількості хворих на ЦД із 425 млн у 2017 р. до 628 млн у 2045 р. [24].

Відповідно до даних епідеміологічних досліджень, діабетична нейропатія присутня в 30–40% пацієнтів із ЦД [25–27]. Ймовірність розвитку цього ускладнення прямо корелює з тривалістю захворювання та становить понад 50% у тих пацієнтів, які хворіють на ЦД більш як 20 років [26]. До симптомів ДПН належать парестезія, слабкість та біль (пекучий, колючий чи стріляючий) у нижніх кінцівках. Звісно, больові відчуття мають негативний вплив на якість життя та порушують сон. Головним у профілактиці, уповільненні та зупинці розвитку ДПН є досягнення належного глікемічного контролю та корекція модифікованих судинних факторів ризику. Лікування ДНБС є ключовим у покращанні якості життя та самопочуття пацієнтів, проте терапевтичні можливості для лікування цього стану часто обмежені побічними ефектами ліків. Прегабалін має сильніший терапевтичний потенціал, ніж габапентин, тому є ефективним у тих дозах, використання яких не супроводжується розвитком побічних ефектів [28]. Прегабалін – це єдиний габапентеноїд, офіційно рекомендований для використання в лікуванні ДНБС [29]. Прегабалін офіційно рекомендований Управлінням із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (Food and Drug Administration. – FDA) для лікування нейропатичного болю [29].

Фармакодинаміка

ГАМК є основним гальмуючим нейротрансмітером ЦНС, який впливає на задні роги спинного мозку [30]. Його вивільнення пригнічує низхідні волокна та міжнейронні зв'язки шляхом зв'язування з ГАМК А та ГАМК В-рецепторами, які пригнічують нейронне збудження та зменшують вивільнення глутамату з первинних аферентних волокон у дорсальних нейронах спинного мозку [31]. Втрата ГАМК-ергічних інгібуючих процесів визначена як основний механізм розвитку запалення та нейропатичного болю [32]. Незважаючи на те що прегабалін розроблявся як міметик ГАМК, його терапевтичний ефект зумовлений не лише впливом на рецептори ГАМК. Висока афінність до $\alpha 2\delta$ субодиниці, яка наявна в багатьох вольтаж-залежних кальцієвих каналах, розглядається як головний механізм його дії [34]. Генетичне відключення $\alpha 2\delta$ в експериментах на тваринах повністю знімало анальгетичний ефект прегабаліну [35, 36].

Фармакокінетика

Біодоступність прегабаліну становить понад 90% та є дозозалежною [37]. Загалом їжа не впливає на дію прегабаліну, проте його всмоктування з кишечника може дещо зменшуватися при одночасному прийомі з їжею [38, 39]. Максимальна концентрація в крові спостерігається через 0,7–1,3 год після прийому препарату [39], а період напіввиведення становить від 4,6 до 6,8 год [39]. Понад 90% препарату виводиться через нирки [40]. Прегабалін взаємодіє лише з декількома препаратами [37]. Це пояснюється тим, що він не впливає на сімейство CYP450 [19]. Найважливішим параметром для вибору дози є ниркова функція. Максимальна доза – 600 мг/добу має використовуватися лише в пацієнтів із кліренсом креатиніну (CrCl) ≥ 60 мл/хв. У пацієнтів із CrCl 15–30 мл/хв максимальна доза має бути знижена до 150 мг, розподілених на 1–2 прийоми. У разі CrCl ≤ 15 мл/хв дозу зменшують до 75 мг/добу.

Побічні ефекти

Частими небажаними явищами прегабаліну є сонливість, запаморочення, периферичні набряки та збільшення ваги, які коливаються від легкого до помірного рівня

[39, 41, 42]. Вважають, що ці ефекти пов'язані з впливом препарату на вивільнення нейротрансмітерів та впливом на токи калію. Прегабалін може негативно впливати на когнітивні функції та координацію [43]. Об'єднаний аналіз даних з 11 подвійних сліпих досліджень свідчить, що прегабалін не має значного клінічного ефекту на вуглеводний чи ліпідний профіль у пацієнтів із ДНБС [44].

Ефективність прегабаліну в терапії ДНБС: дані рандомізованих клінічних досліджень

Ефективність прегабаліну в лікуванні ДНБС доведена в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) і системних оглядах. Прегабалін, як уже було зазначено, перший препарат, який був схвалений FDA для лікування ДНБС та постгерпетичної невралгії [45]. В одному з ранніх клінічних досліджень Rosenstock та співавт. показали, що використання прегабаліну призводить до значимого зменшення болю, покращання сну та настрою, зменшення напруги й тривоги при використанні препарату протягом 8 тиж у дозі 300 мг/добу (n=146) [46]. Прегабалін добре переносився, незважаючи на легкі побічні реакції у вигляді запаморочення та сонливості [46]. Інше більш коротке п'ятиденне подвійне сліпе мультицентрове дослідження (n=338) включало пацієнтів, які отримували прегабалін у дозі 150 мг/добу, 300 мг/добу, 600 мг/добу чи плацебо [47]. Пацієнти, які отримували прегабалін у дозі 300 та 600 мг/добу, мали меншу кількість балів за шкалою визначення болю та порушень сну [47]. Визначалося зменшення рівня болю на 50% від початкового рівня в групі пацієнтів, які приймали препарат у дозі 300 мг/добу, та на 48% – у групі, яка приймала 600 мг/добу, і лише на 18% – у групі плацебо [47]. В обох дослідженнях покращання сну та зменшення болю розпочиналося протягом першого тижня, тривало протягом періоду титрації дози та під час підтримувальної фази. У 6-тижневому дослідженні (n=246) пацієнти були розподілені на групи, які отримували дози 150 мг/добу, 600 мг/добу або плацебо [48]. Прегабалін у дозі 600 мг/добу призводив до зменшення кількості балів за шкалою болю до 4,3 (5,6 для плацебо; p=0,002) [49]. Крім того, мультицентрове дослідження (n=338) виявило значне зменшення кількості балів за шкалою оцінки болю при використанні прегабаліну в дозі 600 мг/добу [49]. Зовсім недавно Toole та співавт. порівняли результати у 395 пацієнтів, які протягом 12 тиж отримували прегабалін у дозі 150 мг, 300 мг, 600 мг чи плацебо [28]. Прегабалін у дозі 600 мг/добу мав найвищу ефективність, але суттєвих відмінностей при використанні доз 150 мг/добу чи 300 мг/добу зафіксовано не було [28].

Об'єднані дані з нещодавнього метааналізу підтверджують попередню інформацію та показують, що прегабалін є ефективнішим за плацебо щодо зменшення рівня болю [50]. У трьох дослідженнях порівнювалося використання прегабаліну в низьких і високих дозах (600 мг/добу); згідно з отриманими даними кращі показники спостерігалися при використанні прегабаліну в дозі 600 мг/добу [51]. Крім того, прегабалін переносився добре, незважаючи на підвищений ризик розвитку небажаних явищ, що може бути обмеженням у титрації дози.

Gilron та співавт. оцінювали вплив прегабаліну на різні нейропатичні больові синдроми, а не лише на ДНБС [52]. РКД (n=256) дало можливість оцінити супутні потенційні анальгетичні властивості прегабаліну при використанні стандартної дози [52]. Легкий рівень анальгезії спостерігався на всіх стадіях лікування [52], а його значення було більшим у групі прегабаліну, ніж у групі плацебо, як при ДНБС, так і при постгерпетичній невралгії [52].

У клінічній практиці недостатня титрація доз, притаманна первинній ланці медичної допомоги, веде до недостатнього знеболення. Лікарі, які лікують пацієнтів із ДНБС, мають визначити таку дозу прегабаліну, яка б забезпечила оптимальне знеболення при мінімальній кількості побічних ефектів [53].

Продовження в наступному номері.

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

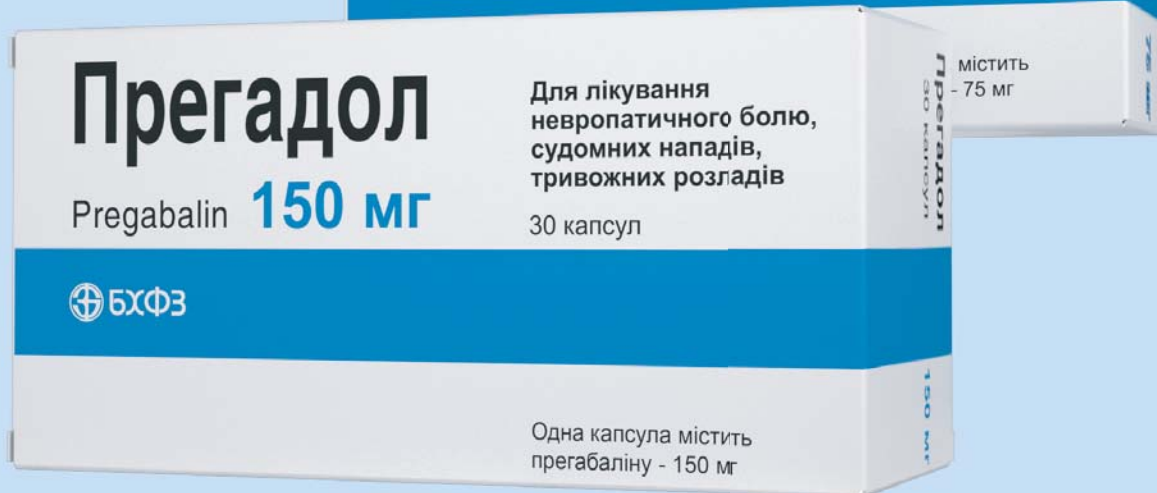
Адаптований переклад з англ. **Валерія Палька**

Прегадол

Pregabalin

Звільниись 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 75мг або 150мг. 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  **bcfp**

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