

Прегабалін для лікування невропатичного болю у дорослих пацієнтів

Лікування невропатичного болю (НБ) лишається серйозною проблемою, з якою стикаються лікарі при веденні пацієнтів із широким спектром захворювань. Відсутність чи неефективність терапії НБ може чинити значущий негативний вплив на фізичний та психологічний добробут хворих, зокрема, спричинити розвиток різних ускладнень. Фармакологічне лікування є основним методом для зменшення виразності НБ. D. Wang et al. виконали систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), метою якого було оцінювання ефективності, безпеки та переносимості застосування прегабаліну при НБ. Представляємо до вашої уваги ключові положення матеріалу, опублікованого в International Journal of Clinical and Experimental Medicine (2017; 10 (1): 16-29).

НБ проявляється при широкому спектрі захворювань, таких як постгерпетична невралгія (ПГН), ВІЛ-асоційована дистальна сенсорна поліневропатія (ВІЛ-ДСП), діабетична периферична невропатія (ДПН), травма спинного мозку (ТСМ), хронічний біль у нижній частині спини, посттравматичний периферичний НБ та ін. Традиційні лікарські засоби пов'язані з відсутністю клінічної ефективності, розвитком побічних явищ тощо. Тож важливо обрати дієву фармакотерапію для оптимального полегшення НБ та мінімізації негативного впливу на пацієнтів.

Прегабалін — ефективний препарат для лікування НБ, що був схвалений Європейським агентством з атестації лікарських засобів (ЕАЕМР) у липні 2004 р. для терапії периферичного НБ як ад'ювантний засіб при розвитку парціальних припадків. У грудні 2004 р. Управління щодо контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) попередньо затвердило препарат для лікування ДПН та ПГН (Gua, 2005). Наразі його широко використовують для зменшення виразності НБ по всьому світу. Наявні дані РКД, що підтверджують ефективність та безпеку його застосування при НБ, викликаному ДПН, ПГН, ТСМ та фіброміалгією, зокрема, як основне або додаткове лікування (Raman et al., 2016). Своєю чергою D. Wang et al. (2017) виконали систематичний огляд досліджень для оцінки клінічного ефекту та безпеки прегабаліну в пацієнтів із НБ.

Матеріали й методи дослідження Критерії та інструменти для оцінки даних

Автори виконали пошук публікацій у базах даних, як-то Кокранівська бібліотека, MEDLINE, EMBASE, PUBMED, за узагальнений період із 1980 по 2016 рр. Критеріями пошуку були терміни відповідно до словника Медичних предметних рубрик (MeSH). Критерії відбору досліджень становили: усі РКД, вік учасників ≥ 18 років і наявність експериментальної та контрольної груп, що отримували лікування прегабаліном і плацебо відповідно.

Первинні наслідки при клінічному оцінюванні передбачали (Simpson et al., 2010):

- контрольний момент часу спостереження, що включав використання вихідного та останнього документованих значень (mBOCF і LOCF відповідно);
- визначення інтенсивності болю шляхом самостійної оцінки пацієнтом за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ);
- вимірювання інтенсивності болю за числовою рейтинговою шкалою (NPRS).

До вторинних результатів відносилися оцінка розладів настрою згідно з госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS) (Snaith, 2003). Окрім того, визначали поліпшення болю за кореляцією між загальною оцінкою пацієнта свого стану та клінічною оцінкою лікарем (за шкалами PGIC та CGIC відповідно). Зміни виразності болю (кінцеві показники ВАШ) унаслідок звітування хворих було розраховано за допомогою непараметричного рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (Swanenburg et al., 2015). При аналізі ефекту лікування використовували узагальнений коефіцієнт відповіді $\geq 30\%$. Якість сну було оцінено за числовою шкалою добових порушень сну. На додачу, автори проаналізували можливі небажані явища, пов'язані з лікуванням, які включали запаморочення, периферичний набряк, нудоту, сонливість, підвищення ваги тощо, а також кількість випадків, виключених із досліджень через серйозні побічні ефекти.

Оцінку ризиків систематичної похибки у відібраних публікаціях виконували відповідно до інструменту Кокранівського співтовариства. Аналіз включав генерацію випадкових послідовностей, приховування розподілу, засліплення учасників, персоналу й оцінки результатів, неповні дані про наслідки, вибірккову звітність тощо. Вилучення/оцінку даних було проведено переважно із застосуванням шкал ВАШ, HADS, PGIC, CGIC, показника

частоти позитивної відповіді на лікування та короткого опитувальника щодо стану здоров'я (MOS), підшкали оцінки порушень сну.

Статистичний аналіз

Для аналізу даних було використане програмне забезпечення Review Manager (версія 5.3) Кокранівського співтовариства. Дихотомічні дані становили вірогідну відповідь на терапію, безперервні ж слугували для вимірювання числової величини. Для аналізу дихотомічних результатів у кожному дослідженні вимірювали відносний ризик (ВР) та 95% довірчий інтервал (ДІ), безперервні розраховували як стандартизовану різницю середніх (CPC) із застосуванням однієї шкали (Julian, Higgins, 2008). Відносний ефект (95% ДІ) зазвичай являв собою ВР або відношення шансів (ВШ) із 95% ДІ, отриманим унаслідок метааналізу. Статистичну гетерогенність встановлювали за допомогою показника I^2 та критерію χ^2 -квадрат. Якщо I^2 знаходився в діапазоні 0-30%, гетерогенність даних мала значення, 30-60% — була помірною, 50-90% — вагомою, 75-100% — значущою. За показника $p \leq 0,05$ результат вважався статистично значущим.

Результати дослідження

Відповідно до критеріїв включення/виключення, із загальної кількості проаналізованих матеріалів було відібрано 12 публікацій (усі англійською мовою). У цілому було оцінено дані 10 311 пацієнтів (середній вік — від 48 до 84 років), з яких 6117 отримували лікування прегабаліном. Найпоширенішим типом НБ була ПГН (шість досліджень), дещо рідше зустрічалися ДПН та ВІЛ-ДСП (по п'ять досліджень), ТСМ (одне дослідження), комплексний регіонарний больовий синдром (одне дослідження).

Для оцінки анальгезивного ефекту прегабаліну в п'ятьох випробуваннях використовували ВАШ наприкінці лікування (Dworkin et al., 2003; Sabatowski et al., 2004; Gilron et al., 2011; van Seventer et al., 2010; Mishra et al., 2012). Порівняння груп терапії прегабаліном та плацебо виконували відповідно до показника LOCF. Дані двох досліджень були опубліковані до 2010 р., ще трьох — після 2010 р. Згідно з результатами, CPC становила -1,62 см (95% ДІ -1,67; -1,58), $I^2=83\%$, $p<0,0001$ та CPC -0,89 см (95% ДІ -1,15; -0,63), $I^2=0\%$, $p<0,00001$ відповідно. Об'єднані дані щодо зміни показника за шкалою NPRS (від mBOCF до LOCF) визначали у чотирьох випробуваннях (Simpson et al., 2010; Cardenas et al., 2013; Simpson et al., 2014; Freeman et al., 2008). Отримані дані були наступними: CPC -0,45 (95% ДІ -0,81; -0,08), $I^2=99\%$, $p=0,02$. Порушення настрою, зокрема прояви тривоги та депресії, аналізували у двох роботах згідно з HADS з урахуванням стандартного відхилення (Gilron et al., 2011; van Seventer et al., 2010). Узагальнені результати для двох параметрів склали: CPC -1,39 (95% ДІ -2,26; -0,52) та CPC -1,18 (95% ДІ -2,02; -0,34) відповідно.

Частоту відповіді на терапію (≥ 30 та $\geq 50\%$) було оцінено у п'ятьох дослідженнях (Simpson et al., 2010; Cardenas et al., 2013; Simpson et al., 2014; Freeman et al., 2008; Freynhagen et al., 2005). Об'єднані дані щодо зазначених показників становили ВР 1,28 (95% ДІ 1,00; 1,62), $p=0,05$ та ВР 1,36 (95% ДІ 0,91; 2,04), $p=0,14$ відповідно. Оцінку стану пацієнтів згідно зі шкалами PGIC та CGIC проводили у двох випробуваннях за такими критеріями: дуже суттєве поліпшення, суттєве поліпшення, мінімальне поліпшення, зміни відсутні, мінімальне погіршення, суттєве погіршення, дуже суттєве погіршення. Узагальнені результати були наступними: ВР 4,18 (95% ДІ 1,47; 11,87), $p=0,007$; ВР 1,20 (95% ДІ 0,92; 1,56), $p=0,18$; ВР 1,14 (95% ДІ 0,63; 2,07), $p=0,67$; ВР 0,59 (95% ДІ 0,39; 0,89), $p=0,01$; ВР 0,88 (95% ДІ 0,20; 3,80), $p=0,87$; ВР 0,88 (95% ДІ 0,01; 0,66), $p=0,02$; 2,97 ВР (95% ДІ 0,12; 72,05). У чотирьох роботах визначали порушення сну (Dworkin et al., 2003; Sabatowski et al., 2004;

Gilron et al., 2011; van Seventer et al., 2010). Були отримані такі кумулятивні дані: CPC -1,40 (95% ДІ -1,61; -1,26), $p<0,00001$, $I^2=83\%$).

У восьми випробуваннях зафіксовано випадки завершення лікування через небажані явища (Dworkin et al., 2003; Sabatowski et al., 2004; Gilron et al., 2011; van Seventer et al., 2010; Simpson et al., 2014; Freeman et al., 2008; Freynhagen et al., 2005; Tolle et al., 2008). Загалом 16% (166/1066) пацієнтів із НБ у групі прегабаліну та 6% (77/1149) — плацебо вибули з досліджень з цієї причини: ВР 1,89 (1,07; 3,34), $p=0,03$, $I^2=69\%$. Побічні ефекти у групі прегабаліну були незначними і включали запаморочення (23%), сонливість (15%), набір ваги (6%), головний біль (6%).

Обговорення

Таким чином, наразі є достатньо переконливих доказів стосовно того, що прегабалін — ефективний фармакологічний підхід у лікуванні НБ. За результатами метааналізу, препарат значно знижував ступінь НБ відповідно до шкали ВАШ. Також спостерігалось достовірне поліпшення стану хворих за NPRS, але гетерогенність даних була високою. На додаток, автори взяли 2010 р. як контрольний момент часу для аналізу підгруп відповідно до NPRS. Станом на 2010 р., а також після 2010 р. було встановлено значущу неоднорідність даних, але деякі отримані результати підтвердили ефективність лікування прегабаліном (Simpson et al., 2010, 2014; Cardenas et al., 2013; Freeman et al., 2008).

Окрім того, метааналіз показав, що прегабалін зменшував ажитацію у пацієнтів із НБ. Так, зниження показника за HADS, досягнуте при застосуванні препарату, було статистично значущим із дуже низькою гетерогенністю даних як щодо тривоги, так і депресії (Gilron et al., 2011; van Seventer et al., 2010). Прояви обох станів при лікуванні прегабаліном були значно менш виразними, ніж у групі плацебо. Ці важливі результати свідчать про суттєве зменшення психологічних симптомів та поліпшення якості життя осіб із НБ, які приймали прегабалін. Також прегабалін забезпечував ефективне лікування НБ порівняно із плацебо, що відображалось у сприятливих змінах загального стану пацієнтів за шкалами PGIC та CGIC (Baron et al., 2008). Ефект препарату щодо порушень сну та плацебо виявився зіставним. Тож наразі вплив прегабаліну на параметри сну не є очевидним, тому необхідні додаткові випробування (Nicholson, Verma, 2004).

Серед обмежень у дослідженнях, що, імовірно, ускладнило оцінку якості даних, варто виділити рандомізацію та засліплення, які були описані недостатньо детально. Індивідуальні характеристики пацієнтів також могли викривити результати, як-то статі, вік, перебіг хвороби, попереднє лікування, функціонування нирок, серця, зловживання психоактивними речовинами, алкоголем тощо (Khan et al., 2015). Зокрема, наявність НБ різного типу теж могла бути пов'язана з розбіжностями у відповіді пацієнтів на лікування. Адже, хоча механізми дії захворювань схожі, причини розвитку НБ різноманітні, а клінічна картина неоднорідна (Dworkin et al., 2003).

Широка варіабельність дозувань прегабаліну також могла обмежувати силу отриманих доказів. Рекомендована доза препарату при НБ становить від 150 до 600 мг/добу. З огляду на індивідуальну відповідь пацієнта та переносимість, її можна збільшити до максимальної 600 мг/добу. Зниження інтенсивності болю, пов'язане з прегабаліном, імовірно, позитивно корелює з дозуванням, причому найбільший ефект спостерігається у хворих, які отримують 600 мг/добу (Freeman et al., 2008). Тривалість лікування прегабаліном (у проаналізованих дослідженнях терапевтичні курси становили ≥ 4 , 6, 8 та 12 тижнів) також може впливати на ефективність та побічні реакції препарату.

Висновки

Таким чином, отримані результати продемонстрували, що терапія прегабаліном сприяла ефективному поліпшенню стану пацієнтів із НБ. При цьому психологічні симптоми хворих також зменшувалися, а небажані явища були помірними. У разі призначення прегабаліну особам із НБ, як, зокрема, будь-якої тактики лікування, слід враховувати індивідуальну переносимість пацієнтів та пильнувати можливий розвиток несприятливих подій.

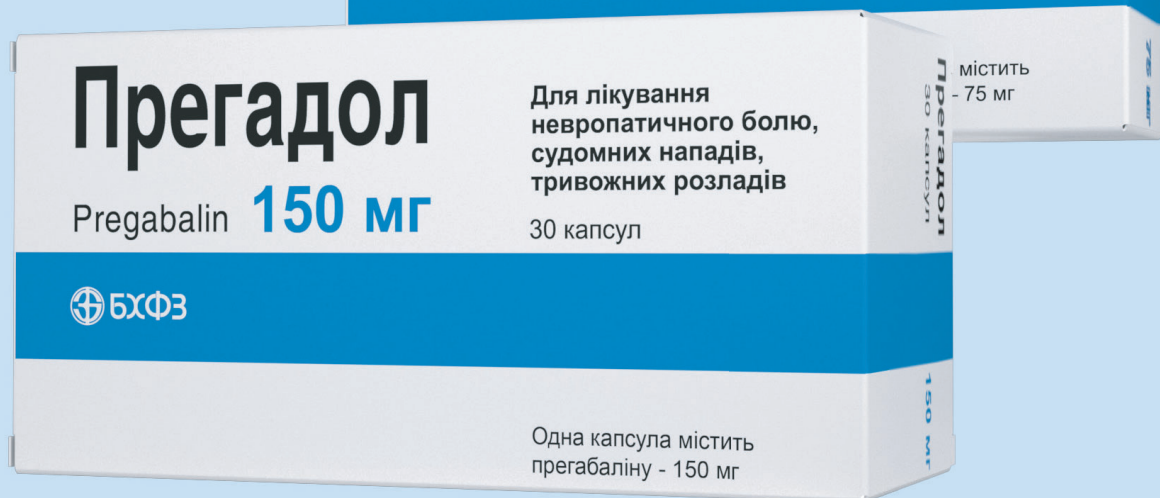
Підготувала **Олена Коробка**

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 75 мг або 150 мг. Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілесія. 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