

Порівняння ефективності монотерапії дулоксетином і прегабаліном та їх комбінації у пацієнтів із діабетичною периферичною невропатією

Діабетична периферична невропатія (ДПН) – поширене хронічне захворювання, яке уражає до 50% осіб із цукровим діабетом (ЦД) за тривалого перебігу. ДПН характеризується помірним або сильним стійким болем у нижніх кінцівках у більшості хворих і чинить суттєвий негативний вплив на сон, настрій, функціональність та інші аспекти якості життя. Хоча традиційно першим кроком у лікуванні ДПН є поліпшення та стабілізація глікемічного контролю, зазвичай потрібне призначення додаткових препаратів. Дулоксетин і прегабалін – єдині ліки, затверджені для купірування невропатичного болю при ЦД. S. Tesfaye et al. провели дослідження з метою порівняти вплив моно- та подвійної терапії дулоксетином і прегабаліном у різних режимах дозування в пацієнтів із ДПН та отримати додаткові дані на підтвердження їх ефективності. Результати роботи опубліковані у виданні PAIN (2013; 154: 2616-2625).

Фармакологічна терапія ДПН є складною, а відповідь на наявні методи лікування часто буває неадекватною (Tanenberg et al., 2011). Препаратами першої лінії при ДПН є трициклічні антидепресанти, дулоксетин, венлафаксин, прегабалін і габапентин (Attal et al., 2010). Для інших протисудомних препаратів доступні лише обмежені докази ефективності (Finnerup et al., 2010). Серед хворобомодифікувальних засобів тільки α -ліпоева кислота (внутрішньовенно в дозі 600 мг протягом 3-тижневого періоду) затверджена для терапії ДПН (Tesfaye et al., 2011).

Дулоксетин – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, а також прегабалін – протисудомний засіб, що модулює субодиниці α_2 - δ -кальцієвих каналів, – єдині препарати, схвалені Європейським медичним агентством (EMA) й Управлінням із контролю за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) для лікування невропатичного болю при ЦД (Attal et al., 2010; Finnerup et al., 2010). Як показано, в режимі монотерапії у стандартних дозах (60 і 300 мг/добу відповідно) обидва агенти забезпечують значне полегшення болю приблизно у 40% хворих (Moore et al., 2009). Своєю чергою комбінація дулоксетину та прегабаліну в пацієнтів, які демонструють часткову відповідь на традиційну терапію, здатна забезпечити виразніше зменшення болю та кращу переносимість,

ніж застосування кожного препарату окремо у максимальних дозах (Freeman et al., 2008).

Завдяки різним взаємодоповнювальним механізмам дії, поєднання дулоксетину і прегабаліну може сприяти адитивному клінічному ефекту при лікуванні больової діабетичної невропатії та ліпшому знеболенню порівняно з використанням будь-якого препарату окремо (Dooley et al., 2007; Iyengar et al., 2004). Однак клінічних досліджень на підтвердження цієї гіпотези бракує.

Тож S. Tesfaye et al. (2013) провели дослідження COMBO-DN, в якому детально вивчали це питання, а саме що краще: збільшувати дозу препарату першої лінії в межах поточної монотерапії чи комбінувати його з іншим засобом першої лінії на ранній стадії в осіб із недостатнім полегшенням болю? Автори порівняли ефективність і переносимість фіксованої комбінації дулоксетину та прегабаліну в рекомендованих дозах (60 і 300 мг/добу відповідно) й окремо дулоксетину або прегабаліну в максимальних дозах (120 і 600 мг/добу відповідно) в межах початкового лікування болю у пацієнтів із ДПН, які не відповідали на стандартну терапію одним із цих агентів (EPAR, 2013).

Матеріали й методи

Дизайн дослідження та вибірка хворих
COMBO-DN – багаторандомізоване подвійне сліпе дослідження з паралельними групами за участю пацієнтів із ДПН, проведене

у Європі, Австралії, Канаді, Мексиці та Південній Кореї (2010–2011). Дослідження включало амбулаторних пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком > 18 років, які не отримували ліків із приводу ДПН або пройшли 2-тижневий період «вимивання», а також ніколи не застосовували дулоксетин чи прегабалін, за винятком курсу лікування одним із препаратів тривалістю до 15 днів.

Учасники повинні були відповідати таким критеріям включення:

1. Наявність болю на тлі двобічної периферичної невропатії, спричиненої ЦД 1-го або 2-го типу, починаючи зі стоп.

2. Щоденний біль повинен був тривати щонайменше три місяці, а діагноз під час скринінгу – підтверджений показником ≥ 3 бали за мічиганським опитувальником для скринінгу невропатії (MNSI) (Moghtaderi et al., 2006).

3. Середня інтенсивність болю впродовж 24 год мала відповідати ≥ 4 балам за модифікованою версією короткої шкали для оцінки болю (BPI-MSF) (Cleeland et al., 1994).

4. Стабільний контроль глікемії (вміст глікованого гемоглобіну $\leq 12\%$).

Критерії виключення: будь-який ступінь суїцидального ризику згідно з визначенням дослідника або оцінкою ≥ 2 за пунктом 9 шкали депресії Бека II (BDI-II) (Beck et al., 1996).

Дослідження складалося з чотирьох фаз, як-то скринінг та період «вимивання» (2 тижні), початкове лікування (8 тижнів), комбінована/високодозова монотерапія (8 тижнів) та період поступового зниження дози (2 тижні). На етапі ініціальної терапії пацієнти були рандомізовані на чотири групи у співвідношенні 1:1:1:1. Засліплення зберігалося протягом усіх періодів лікування. Схеми лікування під час стартової та комбінованої/високодозової монотерапії наведені на рисунку 1.

На початку періоду комбінованої/високодозової монотерапії оцінювали відповідь пацієнтів за зміною 24-годинної середньої оцінки болю відповідно до BPI-MSF протягом початкового періоду лікування. Пацієнти з полегшенням болю на 30% припиняли терапію, тоді як ті, хто не відповідав на неї (<30% полегшення болю), продовжували лікування за подвійним сліпим принципом ще 8 тижнів (період комбінованої/високодозової монотерапії). Протягом заключного етапу дозування досліджуваного препарату зменшували.

Критерії оцінки

Тяжкість болю та його вплив на функціонування визначали самі пацієнти за BPI-MSF під час візитів до лікаря (Cleeland et al., 1994). Первинним критерієм оцінки була середня інтенсивність болю протягом попередніх 24 год за 11-пунктовою шкалою від 0 (відсутній) до 10 (дуже сильний). Відповідь на лікування визначали на основі середнього зниження інтенсивності болю впродовж 24 год на 30 чи 50%, або на 2 бали за BPI-MSF.

Вторинні критерії оцінки включали показники за іншими пунктами BPI-MSF; бали за шкалою загального клінічного враження щодо поліпшення стану (CGI-I), зокрема для самооцінки стану хворим; загальний показник за шкалою невропатичного болю (NPSI) та бали за її окремими пунктами (пекучий/тиснучий спонтанний, нападоподібний, викликаний біль та парестезії/дизестезії), а також загальну оцінку за госпітальною шкалою тривоги й депресії (HADS) та бали за її окремими пунктами (Bouhassira et al., 2004). Іншим важливим вторинним критерієм оцінки була зміна середнього болю впродовж 24 год згідно з BPI-MSF під час вихідної терапії на тлі порівняння ефективності дулоксетину та прегабаліну у стандартних дозах.

Аналіз безпеки включав оцінку частоти несприятливих явищ, пов'язаних із лікуванням, зокрема серйозних (будь-яка подія, що призвела до подовження госпіталізації або смерті; досвіду, загрозливого для життя; тяжкої або

стійкої інвалідизації), оцінку життєво важливих параметрів, маси тіла, показників стандартних клінічних лабораторних тестувань, а також бала за пунктом 9 BDI-II для визначення тяжкості депресії та суїцидального ризику (Beck et al., 1996).

Статистичний аналіз

У дослідженні використовувався принцип аналізу залежно від призначеного лікування (ITT-аналіз). Оцінка із застосуванням змішаної моделі повторних вимірювань слугувала для порівняння комбінованої та високодозової монотерапії шляхом моделювання змін від початку та до кінця періоду при оцінці болю впродовж 24 год за BPI-MSF.

Середні показники та 95% довірчі інтервали (ДІ) були представлені для кожної терапевтичної групи й відмінностей між стратегіями разом із р-значеннями. Рівень відповіді пацієнтів на методи лікування визначали за допомогою тесту Кокрана – Мантеля – Хензеля, а частку учасників із несприятливими явищами (НЯ) на тлі терапії та пацієнтів зі збільшенням бальної оцінки за пунктом 9 BDI-II – точного критерію Фішера.

Результати

Із 1074 пацієнтів, які пройшли скринінг, 804 були рандомізовані та отримували початкову терапію дулоксетином у дозі 60 мг/добу (n=401) або прегабаліном у дозі 300 мг/добу (n=403). Через вісім тижнів 40,9% учасників на терапії дулоксетином та 28,8% – прегабаліном припинили лікування у зв'язку із полегшенням болю впродовж 24 год за BPI-MSF на 30%. Із 343 хворих, які продовжили дослідження, 170 отримували подвійну терапію, а 173 – монотерапію препаратами у високих дозах.

Ефективність комбінованої/високодозової монотерапії

Наприкінці етапу комбінованої та високодозової монотерапії не було виявлено статистично значущої різниці щодо середніх змін проявів болю протягом 24 год за BPI-MSF (рис. 2). Більша частка пацієнтів у групі комбінованого лікування (52,1%) порівняно з такими на високодозовій монотерапії (39,3%) досягла $\geq 50\%$ зменшення болю впродовж 24 год за BPI-MSF на момент закінчення даного періоду. Серед хворих, які отримували прегабалін у дозі 600 мг/добу, полегшення болю на $\geq 50\%$ відчули 46,9%, а дулоксетин у дозі 120 мг/добу – 28,4% (таблиця).

Наприкінці етапу комбінованої та високодозової монотерапії оцінка за вторинними критеріями показала стійку перевагу комбінованої терапії, але відмінності не були статистично значущими, за винятком балу за підшкалою тривоги HADS.

Ефективність початкової терапії

Статистично значущі відмінності щодо зменшення болю протягом 24 год за BPI-MSF були на користь дулоксетину порівняно із прегабаліном через 4 та 8 тижнів. Після завершення цього етапу більша частка пацієнтів у групі дулоксетину (40,3%), ніж прегабаліну (27,8%) досягла $\geq 50\%$ зменшення болю впродовж 24 год відповідно до BPI-MSF (див. табл.).

Також кращі результати для дулоксетину було відзначено за всіма підшкалами BPI-MSF, показниками NPSI, за винятком викликаного болю, і загальною оцінкою за HADS. Середні зміни загального бала за NPSI становили 19,44 для дулоксетину та 14,68 для прегабаліну, а згідно з HADS – 3,07 та 2,06 відповідно.

Аналіз безпеки

Частота НЯ, пов'язана із препаратами, була зазвичай вищою під час початкового лікування, ніж комбінованої/високодозової монотерапії. На вихідному етапі найпоширенішими НЯ (>10% пацієнтів) були запаморочення, сонливість та нудота. Протягом наступного періоду лікування жодні НЯ не спостерігалися у $\geq 3\%$ хворих. Статистично значущих відмінностей між групами лікування щодо НЯ не було виявлено.

Серйозних НЯ зазнали 3,1% учасників на початковій стадії та 3,8% – під час комбінованої/високодозової монотерапії. На ініціальному етапі було зафіксовано біль у грудях, гіперглікемію та суїцидальні думки, протягом наступного періоду – гастроентерит. Упродовж всього дослідження жодних летальних випадків не зареєстровано.



ЕКЗИСТА

прегабалін

ЗАВЖДИ Є ВИХІД!

Прегабалін (наприклад екзиста) – вибір при лікуванні невропатичного болю²

Клінічно доведена ефективність при генералізованому тривожному розладі, епілепсії, нейропатичному болю та фіброміалгії^{2,3}

- Максимальна концентрація протягом однієї години³
- Низький ризик взаємодії³
- Лінійна фармакокінетика³





ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ¹

Склад: діюча речовина: прегабалін; Калсупи тверді по 75 мг або 150 мг по 14 капсул у блистері, по 2 або 4 блистери в картонній коробці. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль, Епілепсія, Генералізований тривожний розлад, Фіброміалгія. Протипоказання. Печерливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями були запаморочення та сонливість (дивіться повну інструкцію). Категорія відпуску. За рецептом. РП, МОЗ України ІД/17002/01/01, ІД/17002/01/02. Виробник АТ «Адамед Фарма», Польща. Заявник: АТ «Адамед Фарма», Польща. Коротка інформація для медичного застосування препарату Екзиста. Повна ін-

формація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. 1. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності. Study No. PRE-BIO-01-13. Заг. за грудень 2013 року. 2. A. Szczudlik, J. Dobrogowski, J. Wordliczek Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań Bólu i Towarzystwa Neurologicznego. Ból 2014, Tom 15, Nr 3, s. 8-21. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Екзиста.



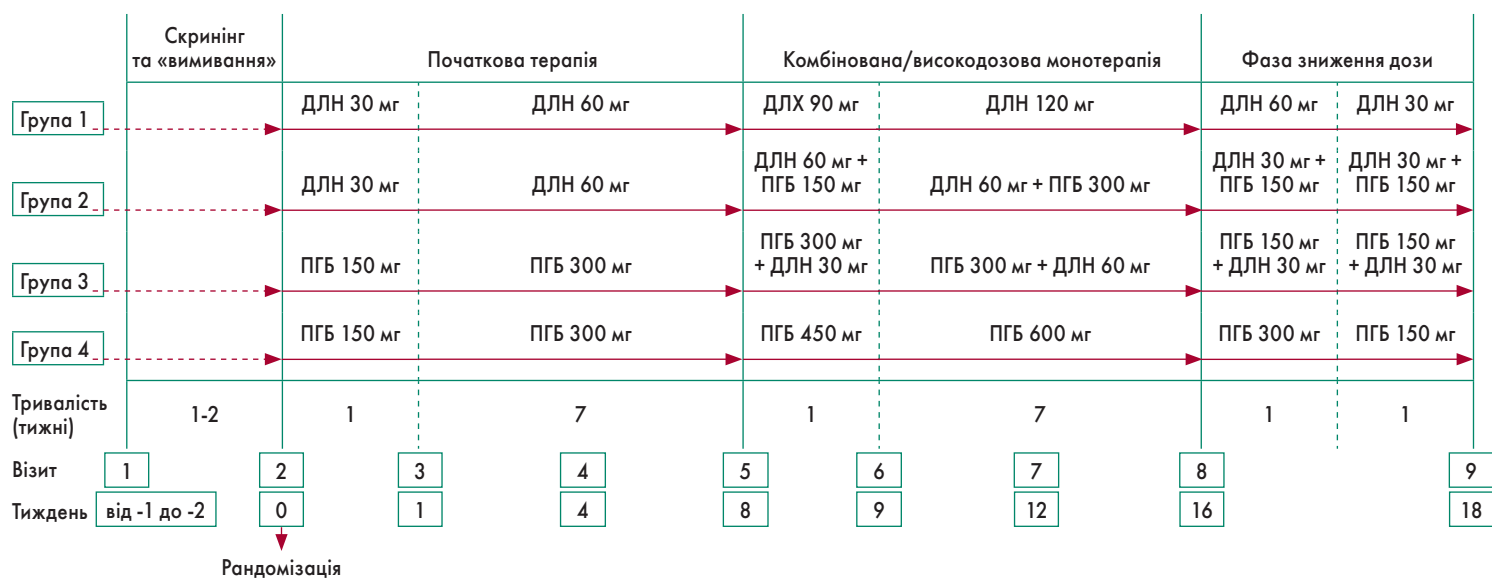


Рис. 1. Дизайн дослідження

Примітки: ДЛН – дулоксетин, ПГБ – прегабалін.

Адаптовано за S. Tesfaye et al., 2011

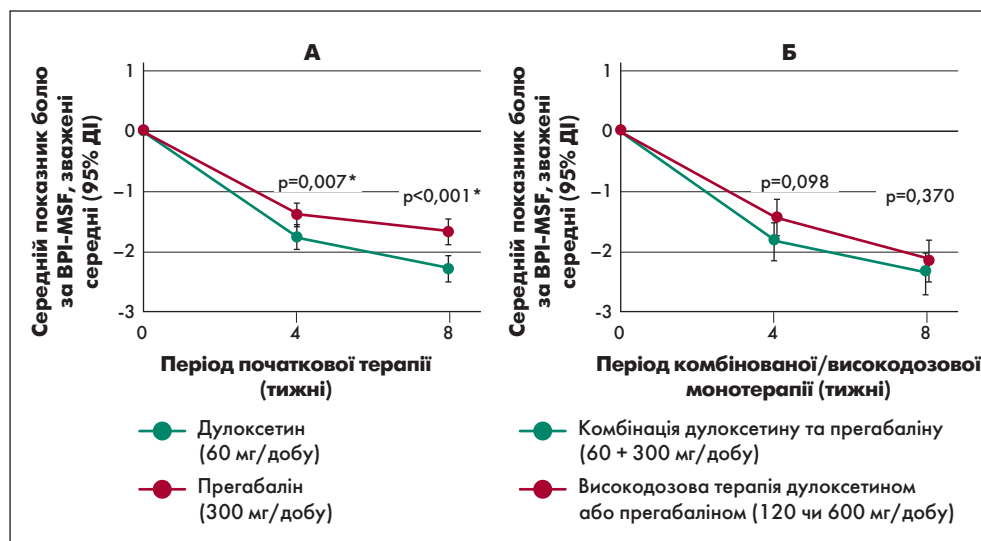


Рис. 2. Середній показник болю впродовж 24 год за BPI-MSF під час початкової (А) та комбінованої/високодозової монотерапії (Б)

Примітки: * Дані статистично значущі. Значення p взяті на основі аналізу змішаної моделі повторних вимірювань.

Адаптовано за S. Tesfaye et al., 2011

Обговорення

Основною проблемою у сфері лікування невропатичного болю при ЦД є недостатня кількість проведених контрольованих досліджень з активним препаратом порівняння та оцінкою комбінованого лікування медикаментами у нижчих дозах (Tesfaye et al., 2012). Це стало поштовхом до ініціювання проєкту COMBO-DN. На відміну від попередніх випробувань, присвячених комбінованій терапії, сильні сторони COMBO-DN включають велику вибірку пацієнтів, дизайн із засліпленням і паралельними групами, а також використання дулоксетину та прегабаліну в стандартних дозах, що відображає поточну клінічну практику (Gilron et al., 2009; Hanna et al., 2008).

Відповідно до оцінки середнього показника було впроваджено 24 год за ВРІ-MSF як первинної кінцевої точки на тлі комбінованої та високодозової монотерапії, мали місце стійкі переваги комбінованого лікування. Слід зазначити, що варіації дозувань і терапевтичних періодів могли призвести до різних результатів. Проте, як показали дані обсерваційного дослідження, більшість

пацієнтів із ДПН не потребували застосування прегабаліну у високих дозах, і лише 10% хворих приймали по 450 або 600 мг/добу препарату як останнє дозування (Tolle et al., 2012).

Окрім того, комбінація 60 мг/добу дулоксетину та 300 мг/добу прегабаліну не чинила негативного впливу на безпеку та переносимість лікування, а пов'язані з ним НЯ були порівнянними між комбінованою та високодозовою монотерапією. На додаток, дослідження COMBO-DN включало рандомізоване порівняння дулоксетину (60 мг/добу) із прегабаліном (300 мг/добу) для початкової терапії болю протягом восьми тижнів. Було показано статистично значущу користь дулоксетину для більшості оцінюваних клінічних показників. Однак це також вказує на те, що доза, необхідна для еквівалентного знеболення в осіб із ДПН, у разі терапії прегабаліном має бути дещо вищою порівняно з дулоксетином.

Висновки

У масштабному міжнародному дослідженні COMBO-DN було підтверджено стійкі переваги комбінованого лікування дулоксетином (60 мг/добу) та прегабаліном (300 мг/добу) в пацієнтів із ДПН. S. Tesfaye et al. (2013) вважають, що така стратегія може бути розумним вибором, на відміну від збільшення дози для хворих, які не досягли відповіді на початковий 8-тижневий монотерапії дулоксетином по 60 мг/добу або прегабаліном у дозі 300 мг/добу. Також слід підкреслити відсутність негативного впливу комбінації дулоксетином і прегабаліном на безпеку та переносимість терапії. При порівнянні монотерапії прегабаліном і дулоксетином у дозуваннях, що становлять половину від їх максимальної дози, було виявлено кращий аналізезивний ефект останнього як засобу початкового 8-тижневого лікування ДПН.

Таким чином, на думку авторів, результати COMBO-DN можуть бути узагальнені для рутинної практики, що забезпечує необхідні дані для реалістичнішого клінічного підходу до ведення пацієнтів, які страждають на ДПН. Для підтвердження отриманих результатів необхідно провести подальші дослідження.

Підготувала **Олена Коробка**

Таблиця. Результати відповіді на лікування на основі середнього показника болю впродовж 24 год за BPI-MSF наприкінці початкової та комбінованої/високодозової монотерапії			
Результати	n пацієнтів	n (%) респондерів	Значення р
Зниження середнього показника болю протягом 24 год за BPI-MSF на $\geq 50\%$			
Початкова терапія (тиждень 8)			
Дулоксетин (60 мг/добу)	375	151 (40,3)	
Прегабалін (300 мг/добу)	374	104 (27,8)	
Порівняння дулоксетину із прегабаліном			<0,001*
Комбінована терапія (тиждень 16)			
Група 2: 60 мг дулоксетину + 300 мг прегабаліну	74	38 (51,4)	
Група 3: 300 прегабаліну + 60 мг дулоксетину	91	48 (52,7)	
Високодозова монотерапія (тиждень 16)			
Група 1: 60 мг дулоксетину + 60 мг дулоксетину	67	19 (28,4)	
Група 4: 300 мг прегабаліну + 300 мг прегабаліну	96	45 (46,9)	
Порівняння комбінованої та високодозової монотерапії			0,068
Зниження середнього показника болю протягом 24 год за BPI-MSF на $\geq 30\%$			
Початкова терапія (тиждень 8)			
Дулоксетин (60 мг/добу)	375	195 (52,0)	
Прегабалін (300 мг/добу)	374	138 (36,9)	
Порівняння дулоксетину із прегабаліном			<0,001*
Комбінована терапія (тиждень 16)			
Група 2: 60 мг дулоксетину + 300 мг прегабаліну	74	44 (59,5)	
Група 3: 300 прегабаліну + 60 мг дулоксетину	91	58 (63,7)	
Високодозова монотерапія (тиждень 16)			
Група 1: 60 мг дулоксетину + 60 мг дулоксетину	67	32 (47,8)	
Група 4: 300 мг прегабаліну + 300 мг прегабаліну	96	59 (61,5)	
Порівняння комбінованої та високодозової монотерапії			0,565
Зниження середнього показника болю протягом 24 год за BPI-MSF на ≥ 2 бали			
Початкова терапія (тиждень 8)			
Дулоксетин (60 мг/добу)	375	214 (57,1)	
Прегабалін (300 мг/добу)	374	171 (45,7)	
Порівняння дулоксетину із прегабаліном			<0,001*
Комбінована терапія (тиждень 16)			
Група 2: 60 мг дулоксетину + 300 мг прегабаліну	74	48 (64,9)	
Група 3: 300 прегабаліну + 60 мг дулоксетину	91	62 (68,1)	
Високодозова монотерапія (тиждень 16)			
Група 1: 60 мг дулоксетину + 60 мг дулоксетину	67	39 (58,2)	
Група 4: 300 мг прегабаліну + 300 мг прегабаліну	96	66 (68,8)	
Порівняння комбінованої та високодозової монотерапії			0,843

Примітки: Значення р скореговані відповідно до критеріїв Кокрана – Мантеля – Хензеля. * Дані статистично значущі.

Адаптовано за S. Tesfaye et al., 2011



таблетки кишковорозчинні

ДЕПРАТАЛ

Дулоксетин

Комбінація селективних ефектів
для терапії депресії та болю

Щоб не накрило!

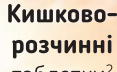
Депресія в поєднанні з больовим синдромом¹

Великий депресивний розлад²

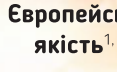
Генералізований тривожний розлад²



Єдиний дулоксетин на ринку України в формі таблеток¹



Кишково-розчинні таблетки²



Європейська якість^{1, 2}

1. Згідно даних моніторингу ринку фармстандарт 12.2020.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Депртал.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Депртал.

Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні. Склад: діюча речовина: дулоксетин гідрохлорид; 1 таблетка кишковорозчинна містить дулоксетину гідрохлорид, що еквівалентно дулоксетину 30 мг або 60 мг. Показання. Лікування епізодичного депресивного розладу. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованого тривожного розладу. Побічні реакції. Най-

частіше повідомляли про запаморочення, нудоту і головний біль, сухість у роті, сонливість як про несприятливі симптоми при прийомі дулоксетину (дивіться повну інструкцію). Р.П. МОЗ України UA/17428/01/02. UA/17428/01/01. Виробник: АТ «Адамед Фарма», Польща. Заявник: АТ «Адамед Фарма», Польща. Коротка інформація для медичного застосування препарату Депртал. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, сим-позіумах з медичної тематики.



ADAMED

Для Родини

