

Ефективність та безпека призначення прегабаліну за тривожних розладів

Тривожні розлади (ТР) – це біопсихосоціальні стани, пов'язані з узагальненими чи специфічними для ситуації відповідями на передбачувані загрози. Вони є одними з найпоширеніших психічних розладів (1,5-3,1%) (Kessler and Wang, 2008); зазвичай з'являються на ранньому етапі життя, характеризуються високим ступенем хронізації (середня тривалість складає >10 років) (Bruce et al., 2005) і підвищеним ризиком розвитку супутніх захворювань, як-от артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання, деменція.

Протягом останніх 30 років діагностичні критерії ТР еволюціонували завдяки послідовним діям Всесвітньої організації охорони здоров'я та Американської психіатричної асоціації, а також змінам у Міжнародній класифікації хвороб, діагностичних посібниках. Наразі більший акцент приділяється психічним симптомам надмірного занепокоєння та його негативним поведінковим наслідкам, менша увага – соматичним симптомам тривоги.

Фармакотерапія ТР

Наявні методи лікування ТР зазвичай включають поєднання медикаментозних підходів і психотерапії. Серед лікарських засобів на сьогодні відомо про щонайменше пів дюжини різних класів препаратів, які, вочевидь, діють через різні механізми, а також є ефективними в лікуванні ТР. До них належать бензодіазепіни, антидепресанти, що впливають на моноамінергічні системи (трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну – ІЗСН), азапірони, гідроксизин, атипичні антипсихотики та прегабалін. Існують певні докази того, що відмінності в механізмі дії можуть бути пов'язані з різною ефективністю в лікуванні загальних симптомів, пов'язаних із тривожністю. Однак у жодному дослідженні вчені не оцінювали того, чи передбачає поява специфічних симптомів, пов'язаних із ТР, вираженішу відповідь на окремий клас препаратів.

Прегабалін: механізм дії та переваги над іншими анксиолітичними препаратами

Одним із нових анксиолітичних препаратів, ліцензованих для лікування ТР у Європейському Союзі, є прегабалін. Він зменшує симптоми тривоги шляхом зв'язування з $\alpha 2\delta$ субодиницею потенціалзалежного кальцієвого каналу P/Q-типу, що зумовлює зниження нейротрансмісії у збуджених нейронах (Mico and Prieto, 2012).

Механізм дії прегабаліну значно відрізняється від механізмів дії інших препаратів, схвалених для лікування ТР. Так, на відміну від бензодіазепінів, які діють шляхом посилення гальмівних процесів, прегабалін пригнічує збуджувальну активність нейронів. Ефективність та загальна переносимість прегабаліну при ТР були встановлені в серії рандомізованих досліджень, а також у подвійному сліпому дослідженні профілактики рецидивів. Згідно із цими дослідженнями, прегабалін не має ефекту дози-відповіді в діапазоні дозування 300-600 мг/добу (Bandelow et al., 2007; Feltner et al., 2003; Pande et al., 2003; Kasper et al., 2009; Montgomery et al., 2006, 2008; Pohl et al., 2005; Rickels et al., 2005). Однак під час порівняння нижчої дози (150 мг/добу) з діапазоном дозування до 600 мг спостерігався ефект залежності від дози; для дози 150 мг/день відзначалося дещо нижче короткострокове покращення як загального

бала за шкалою Гамільтона для оцінки вираженості тривоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A), так і для показників сну (Bech et al., 2007).

У цих самих дослідженнях учені оцінювали час до терапевтичної відповіді, що включає два дуже різні клінічні запитання: якою є типова швидкість настання відповіді, а також відповідна тривалість лікування (без покращення), після чого клінічна відповідь мало ймовірна? Що стосується швидкості початку дії, то виявилось, що більшість пацієнтів із ТР, які отримували прегабалін, досягають клінічно значущого зниження симптомів тривоги на 7-й день лікування, що визначається $\geq 30\%$ зниженням загального бала HAM-A порівняно з початковим рівнем (Fieve et al., 2004). В одному великому плацебо-контрольованому дослідженні гнучкої дози з оцінкою ефективності на 4-й день лікування прегабаліном продемонстровано значне покращення порівняно з венлафаксином XL і плацебо на 4-й день (Kasper et al., 2009). Про оцінку ефективності препарату на більш ранніх термінах вчені не повідомляли.

Дослідження питання стосовно того, що є адекватним початковим терміном призначення прегабаліну, було одним із цілей іншої роботи, в якій учені встановили, що помірно чи значне загальне покращення симптомів ТР на 2-му тижні лікування пов'язано з 5,3-кратним співвідношенням шансів для досягнення терапевтичної відповіді (Baldwin et al., 2012). І навпаки, тільки 1 з 4 осіб, які не досягли щонайменше 20% зниження рівня тяжкості симптомів до 2-го тижня, зрештою матимуть терапевтичну відповідь. Одним із потенційних клінічних наслідків цього аналізу є те, що відсутність клінічно значущого покращення до 2-го тижня має спонукати спеціалістів розглянути можливість збільшення дози прегабаліну чи переходу на альтернативну терапію. Згідно з даними систематичного огляду та метааналізу, постійний ефект на користь прегабаліну в порівнянні з плацебо спостерігався у всьому спектрі тривожності, в т. ч. при генералізованому тривожному розладі, соціальній фобії, обсесивно-компульсивному розладі, при передопераційній тривожності, посттравматичному стресовому розладі (Hong et al., 2022).

Ефективність прегабаліну при ТР із симптомами депресії

Тривожні та депресивні розлади відрізняються за клінічними проявами, факторами ризику, перебігом захворювання, нейробиологією (Fergusson et al., 2006; Kendler et al., 2007; Martin et al., 2010; Moffitt et al., 2007). Однак депресія, яка варіюється від субсиндромального симптому до великого депресивного розладу, ускладнює клінічний перебіг ТР у певний момент у більшості пацієнтів (Kessler et al., 1999). Наявність симптомів депресії у хворих із ТР пов'язана з більшою хронізацією та функціональними порушеннями, зниженою відповіддю на медикаментозну терапію, вищим ризиком

рецидиву (Clayton et al., 1991; Fawcett, 1990; Raparport et al., 2002). У пацієнтів із коморбідним ТР і великим депресивним розладом лікування прегабаліном (для ТР) потребує одночасного застосування антидепресантів. Окрім того, клініцисти можуть обрати варіант одночасного лікування тривожного та депресивного розладів за допомогою антидепресантів із групи СИЗС або ІЗСН (наприклад, дулоксетин, есциталопрам, пароксетин, венлафаксин), схвалених для обох показань.

Оскільки депресивні симптоми зазвичай виникають за ТР, під час проведення об'єднаного ретроспективного аналізу оцінено ефективність прегабаліну в підгрупі з вираженими симптомами депресії (Stein et al., 2009). У цьому аналізі підгрупи хворих із ТР із клінічно значущими симптомами депресії (загальний бал за шкалою оцінки депресії Гамільтона (HAM-D) > 15 ; стан не відповідав критеріям великого депресивного розладу) проходили лікування різними дозами прегабаліну. Виявилось, що прийом препарату в дозах 450 і 600 мг/день спричиняв значне покращення сумарних показників HAM-A ($p < 0,001$ для обох доз порівняно із плацебо) (Stein et al., 2009). Крім того, лікування прегабаліном у діапазоні дозування 150-600 мг/добу асоціювалося зі значним покращенням кінцевої точки порівняно із плацебо за обома балами HAM-D ($p < 0,01$ для дози 150 мг; $p < 0,001$ для доз 300-600 мг).

Ефективність прегабаліну при ТР зі значним безсонням

Порушення сну – один із найпоширеніших симптомів тривожності, що зумовлює тяжке порушення загального стану, а також одна з основних скарг, яка є причиною звернення по медичну допомогу (Hamilton et al., 2007; LeBlanc et al., 2007; Wittchen et al., 2002). У зведеному аналізі рандомізованих клінічних досліджень із застосуванням прегабаліну при ТР (Montgomery et al., 2009) 54% пацієнтів повідомили про помірно чи тяжке безсоння на початковому етапі, що визначається як > 4 бали (з максимального бала 6) за шкалою HAM-D. Найбільша частка хворих із ТР повідомляла про скарги на великі труднощі із засинанням (29%) і пробудження рано вранці (14%) (Holsboer-Trachslers and Prieto, 2013). У підгрупі з високим рівнем безсоння лікування прегабаліном у діапазоні дозування 300-600 мг/добу було пов'язано зі значним покращенням показників сну (Montgomery et al., 2009). Поліпшення сну за прийому прегабаліну виявилось зіставним із тим, що спостерігалось в пацієнтів, які отримували високоактивні бензодіазепіни (лоразепам 6 мг/добу; алпразолам 1,5 мг/добу).

Схожі результати спостерігалися в 2 дослідженнях гнучкої дози прегабаліну в пацієнтів із ТР. У рандомізованому подвійному сліпому 8-тижневому випробуванні лікування прегабаліном суттєво покращило кінцеву точку фактора порушення сну HAM-D порівняно із плацебо та венлафаксином XL (Holsboer-Trachslers and Prieto,

2013; Kasper et al., 2009). Виявилось, що лікування прегабаліном зумовило значне покращення сну порівняно із плацебо, тоді як вплив венлафаксину на показники сну виявився схожим на ефект плацебо. Поліпшення фактора денної сонливості для прегабаліну, венлафаксину і плацебо становило $-12,1$ проти $-7,6$ проти $-9,1$; незначний для всіх порівнянь) (Holsboer-Trachslers and Prieto, 2013).

Під час проведення іншої роботи вчені помітили, що порушення сну в пацієнтів літнього віку із ТР зменшується під час короткочасного лікування прегабаліном. У 8-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 66% хворих мали помірний або тяжкий рівень безсоння (Montgomery et al., 2008). Лікування прегабаліном асоціювалося зі значним покращенням сну, включаючи повну ремісію симптомів безсоння щонайменше в 40% пацієнтів (Holsboer-Trachslers and Prieto, 2013; Montgomery et al., 2008).

Ефективність прегабаліну за ТР із соматичними симптомами

Психічні симптоми тривоги – ключові діагностичні критерії ТР, однак соматичні симптоми тривоги сприяють клінічній картині ТР і часто є основною причиною частих звернень по медичну допомогу (Ormel et al., 1994; Wittchen et al., 2002). У зведеному аналізі подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень III фази оцінено ефективність прегабаліну в лікуванні соматичних симптомів ТР (Lydiard et al., 2010).

На початку випробування більшість хворих повідомляли про соматичні симптоми (від легких до помірних); частка, яка повідомила про тяжкі чи дуже серйозні соматичні симптоми, була $< 20\%$ для респіраторних (10%), сечостатевих (12%), серцево-судинних (13%), шлунково-кишкових симптомів (16%), а також $\geq 20\%$ для вегетативних (20%) і соматичних м'язових симптомів (26%). Серед підгрупи пацієнтів, котрі повідомили про тяжкі чи дуже серйозні рівні соматичних м'язових симптомів, 64% також скаржилися на тяжкі або дуже серйозні рівні психічної напруги (Stein et al., 2009).

Короткострокове лікування фіксованими дозами прегабаліну асоціювалося зі зменшенням тяжкості соматичних симптомів на 35-65% при дозах 300-450 і 600 мг/день (Lydiard et al., 2010). Лікування прегабаліном пов'язувалося з найбільшим покращенням серцево-судинних, респіраторних, м'язових, шлунково-кишкових симптомів, а найменшим – сечостатевих і вегетативних. Прегабалін також продемонстрував значну ефективність як у дозах 300-450 мг/день, так і в дозах 600 мг/день у покращенні симптомів ТР у підгрупі пацієнтів із тяжкими чи дуже тяжкими симптомами ШКТ (Stein et al., 2009). Лікування бензодіазепінами не було значно ефективним у цій підгрупі.

Ефективність прегабаліну при ТР у пацієнтів особливих підгруп

Лікування пацієнтів літнього віку

Симптоми тривоги широко поширені в людей літнього віку; вони наявні в 15% людей віком > 60 років (Kessler and Wang, 2008). Це пояснюється хронічним перебігом ТР, а частково тим фактом, що у 20% випадків ТР розвиваються саме в літньому

віці (Kessler et al., 2005). Було повідомлено про відносно небагато потужних рандомізованих досліджень, які оцінювали безпеку й ефективність ансіолітичної терапії ТР у людей літнього віку. Одними із препаратів, що найчастіше призначаються, залишаються бензодіазепіни (Gould et al., 2014), хоча їх застосування в людей літнього віку пов'язано з вищими ризиками для когнітивних функцій, пам'яті та психомоторних порушень (Madhusoodanan і Bogunovic, 2004).

Ефективним у цієї групи пацієнтів є призначення прегабаліну. Він добре переноситься; переважно (92%) виводиться нирками з мінімальним метаболізмом у печінці. Препарат має низький потенціал взаємодії між ліками при одночасному застосуванні з препаратами, які метаболізуються ферментами печінки цитохрому Р450 (СYP) (Brodie et al., 2005; Randinitis et al., 2003). Це особливо сприятливо для людей літнього віку, які часто приймають супутні ліки.

В рандомізованому 8-тижневому дослідженні прегабалін (150-600 мг/добу) продемонстрував значну ефективність у лікуванні пацієнтів із ТР, середній вік яких склав 72 роки (Montgomery et al., 2008). Значна ансіолітична ефективність спостерігалася із 2-го тижня; на неї не впливала наявність рівнів депресії чи тяжкості тривоги. Серйозніша базова тривога в цій популяції людей літнього віку була пов'язана з порушенням пам'яті та когнітивних функцій, а зменшення рівня тривожності під час лікування прегабаліном асоціювалося з помірним покращенням когнітивних функцій (Carrasco et al., 2007).

Лікування пацієнтів із рефрактерними формами

Часткова відповідь або її відсутність на фармакотерапію спостерігається майже в половині всіх пацієнтів із ТР (Hidalgo et al., 2007; Mitte et al., 2005). У нещодавньому дослідженні (Rickels et al., 2012) хворі з ТР, які не відповіли на щонайменше два призначення стандартної фармакотерапії, включаючи 8 тиж проспективного лікування СИЗС або ІЗЗСН, були рандомізовані подвійним сліпим методом для продовження лікування з додаванням прегабаліну. Виявилось, що в значно більшій частці пацієнтів, які отримували підсилювальну терапію прегабаліном, покращувалися показники за шкалою НАМ-А порівняно з тими, хто отримував тривалу монотерапію СИЗС або ІЗЗСН (48 проти 35%; $p=0,015$). Учені відзначили таке: щоб підтвердити цей результат і визначити, які групи пацієнтів, стійких до лікування, ймовірно, отримають користь від переходу на альтернативні лікарські препарати, потрібно проведення додаткових досліджень.

Лікування пацієнтів, що потребують тривалого лікування

Через високий ступінь хронізації ТР дуже часто хворі потребують призначення підтримувальної терапії (Baldwin et al., 2014). Однак, незважаючи на хронічний перебіг і значне погіршення якості життя, що пов'язано з ТР, а також високу ймовірність рецидиву серед осіб, котрі одужали, немає рекомендацій щодо того, які препарати використовувати для тривалого лікування або якою є оптимальна тривалість довгострокового лікування. Через потенційні ризики, пов'язані з терапією бензодіазепінами, ці препарати зазвичай не рекомендують застосовувати як підтримувальну терапію (Baldwin et al., 2013).

Ефективність тривалого лікування прегабаліном оцінювали на основі результатів 6-місячного дослідження профілактики рецидивів в осіб із ТР від середнього до тяжкого ступеня. Курс лікування передбачав

прийом прегабаліну в дозі 450 мг/добу (Feltner et al., 2008). Лікування прегабаліном ($n=168$) пов'язувалося зі значною ($p<0,0001$) затримкою часу до рецидиву порівняно із плацебо ($n=170$) і суттєвим збереженням покращення симптомів тривоги ($p=0,0001$).

Безпека прийому прегабаліну

Лікування прегабаліном загалом добре переносилося в добовій дозі 150-600 мг. Найпоширенішими побічними діями за його прийому є сонливість і запаморочення, що залежить від дози; в більшості пацієнтів вони зникають через 2-3 тиж (Montgomery et al., 2008). Імовірно, лікування прегабаліном асоціюється з меншим порушенням когнітивних і психомоторних функцій порівняно з бензодіазепінами, кращою переносимістю, ніж кветіапін, флуоксетин, пароксетин (Slee et al., 2019). Прегабалін також має низький потенціал для спричинення симптомів

відміни після припинення тривалої терапії. Однак пацієнтам, які отримують тривале лікування, рекомендується скорочення дози протягом щонайменше 1 тиж (Montgomery et al., 2009; Kasper et al., 2009).

З погляду безпеки лікування прегабаліном не пов'язано із клінічно значущим впливом на параметри електрокардіограми, частотою серцевих скорочень або артеріальним тиском.

Висновки

- 1 ТР є одними з найпоширеніших патологічних психічних станів; їхній перебіг часто має хронічний характер із високим ризиком розвитку рецидивів.
- 2 Прегабалін – добре переносимий і ефективний засіб лікування ТР з унікальним механізмом дії.
- 3 Значне покращення спостерігається вже на 4-й день лікування прегабаліном, а клінічно значуще зниження симптомів тривоги досягається на 7-й день терапії.
- 4 Окрім ТР, прегабалін (на вітчизняному фармацевтичному ринку представлений, зокрема, препаратом Екзиста від АТ «Адамед Фарма», Польща) може застосовуватися в дорослих за невропатичного болю, фіброміалгії та як додаткова терапія парціальних судомних нападів при епілепсії.

Підготувала Юлія Котикевич

37



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 БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ

Склад: діюча речовина: прегабалін; Капсули тверді по 75 мг або 150 мг по 14 капсул у блистері, по 2 або 4 блистера в картонній коробці. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія. Протипоказання. Гперчутливість 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. Р.П. МОЗ України UA/17002/01/01, UA/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. Звіт 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.

ADAMED
Для Родини