

# PREGABALIN V LÉČBĚ NEUROPATICKÉ BOLESTI

Pregabalin je v České republice schválen k užití v indikacích periferní či centrální neuropatické bolesti, u generalizované úzkostné poruchy a jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty. Jedná se o látku příbuznou gabapentinu (zastřešující termín: gabapentinoidy). Jakožto farmakologicky účinný S-enantiomer kyseliny 3-isobutylgamaaminomáselné se s vysokou afinitou váže na alfa-2-delta podjednotku napěťově řízených kalciových kanálů, což zabrání influxu kalcia do nitra neuronového výběžku. S uvedenou podjednotkou mohou interagovat i některé L-aminokyseliny (L-leucin, L-methionin aj.). Tento proces vede k omezení fúze sekrečních vezikul s presynaptickou membránou, a tedy i k omezení následného uvolnění mediátorů do synaptické štěrby (zejm. glutamátu, substance P či noradrenalinu); zmiňována je i přímá inhibice fúze vezikul s presynaptickou membránou. V porovnání s gabapentinem je však vazba pregabalínu ke zmiňované podjednotce vápníkového kanálu několikanásobně vyšší (předpoklad vyššího terapeutického účinku).<sup>1</sup>

## RECENTNÍ KLINICKÉ STUDIE

### Diabetická periferní neuropatie

Podávání pregabalínu v denní dávce 600 mg bylo ve studiích oproti placebu výrazně účinnější. Přinejmenším 50% úlevu od bolesti zaznamenalo 46 % pacientů léčených touto dávkou (u placeba pouze 30 %;  $p = 0,04$ ); počet nemocných, které je třeba léčit pro dosažení takové odpovědi, byl stanoven na 6,3. U osob léčených pregabalínem byl oproti placebu zjištěn i příznivý vliv na kvalitu spánku či kvalitu života. Pregabalin byl velmi dobře snášen, přičemž pozorované nežádoucí účinky byly pouze mírné nebo středně silné intenzity.<sup>2</sup> Recentně v poslední době je však zmiňována účinnost pregabalínu v této indikaci v dávkovém rozmezí 75–600 mg/den, kdy po jednom měsíci od zahájení léčby se zmírňuje intenzita bolesti o 30–35 %, a to i u nemocných rezistentních na gabapentin.<sup>2</sup>

### Postherpetická neuralgie

Perorálně podaný pregabalin v denní dávce 150–600 mg rozdělených do dvou nebo tří dávek byl signifikantně účinnější než placebo v dosažení úlevy od bolesti, a současně vedl i k úpravě poruch spánku navozených bolestí v nejméně čtyřech randomizovaných a dvojitě zaslepených multicentrických studiích s délkou trvání 4 až 13 měsíců. Nástup účinku pregabalínu byl oproti placebu významně rychlejší, přičemž jeho medián se pohyboval mezi 1,5 až 3,5 dny (> 4 týdny u placeba). Pregabalin byl v uvedeném dávkovém rozmezí pacienty velmi dobře snášen.<sup>4</sup> Tyto výsledky potvrzují již dřívější nálezy účinnosti pregabalínu při stejném dávkování, a to nejméně u poloviny pacientů rezistentních na gabapentin.<sup>5</sup>

## MUDr. Jiří Slíva

Ústavy farmakologie, 2. a 3. LF UK, Praha

*Neuropatická bolest je stav, jehož incidence v běžné populaci se pohybuje okolo 1 % veškerých bolestivých stavů, přičemž je zřejmý její nárůst úměrně zvyšujícím se věku. Jelikož neuropatická bolest může mít mnoho příčin, liší se i výskyt bolesti konkrétního typu – např. bolest u periferní diabetické neuropatie postihuje ročně 15/100 000 obyvatel, postherpetická neuralgie 11–40/100 000 a neuralgie trigeminu 5–27/100 000 obyvatel. Pouze připomeňme, že neuropatická bolest vzniká jako důsledek poškození nervového systému. Jako taková se tak liší od bolesti nociceptivní, ať již ve smyslu patogeneze, tak i v kontextu následné léčby. Základ terapie představují antidepresiva (I. generace či SSRI a SNRI) a antikonvulziva (karbamazepin, kyselina valproová, gabapentin, pregabalin aj.).*

### Pouřazová bolest zad

Bolest vzniklá v důsledku předchozího poranění páteře má známký jak bolesti nociceptivní, tak i neuropatické. Tomu nasvědčují i výsledky 12týdenní multicentrické randomizované studie kontrolované placebem ( $n = 137$ ), ve které byl pregabalin podáván v denních dávkách 150–600 mg. V porovnání s placebem došlo po 3 měsících ke statisticky vysoce signifikantnímu ( $p < 0,001$ ) poklesu skóre bolesti (pregabalin: 6,54 na počátku a 4,62 na konci studie; placebo: 6,73 na počátku a 6,27 na konci studie), přičemž klinická odpověď byla patrná již od 1. týdne. Průměrná denní dávka pregabalínu po 3 týdnech činila 460 mg/den. Vedle ovlivnění intenzity bolesti pregabalin rovněž dále zlepšoval např. narušený spánek či snižoval intenzitu úzkosti a pacienti byli velmi dobře snášen.<sup>6</sup>

### Pregabalin v jiných indikacích

S ohledem na účinnost pregabalínu u fibromyalgie (pozn.: v této indikaci registrován v USA) bylo publikováno několik prací, ve kterých je popisováno zlepšení při denních dávkách 300 či 600 mg, přičemž rozdíl oproti placebu bylo možné pozorovat od konce 1. týdne. Popsán byl rovněž příznivý vliv pregabalínu na kvalitu spánku či kvalitu života nemocných.<sup>7</sup> Velmi podobných výsledků bylo dosaženo i u pacientů s cervikobrachialgií či lumboischialgií, u kterých pregabalin snižoval v horizontu 90 dnů skóre VAS přibližně o 3 body (účinek byl patrný i u 2/3 pacientů nereagujících na podávání gabapentinu). Výzkum využití pregabalínu je směřován i do oblasti jeho možného podávání u maligních onemocnění provázených neuropatickou bolestí.<sup>3</sup>

### Pregabalin v recentní metaanalýze

Analgetická účinnost pregabalínu byla rovněž předmětem metaanalýzy dosud publikovaných

studií, s jejichž výsledky byla odborná veřejnost obeznámena v letošním roce. Nepodařilo se prokázat jakkoliv významný vliv pregabalínu v léčbě pooperační bolesti. Autoři v rámci své rešerše nenalezli ani jedinou studii, v níž by byla hodnocena účinnost pregabalínu u chronické nociceptivní bolesti. Pregabalin v dávkách 300, 450 a 600 mg denně byl však účinný u pacientů s postherpetickou neuralgií, bolestivou diabetickou neuropatií, centrální neuropatickou bolestí a fibromyalgií (19 studií s více než 7 000 nemocnými). Nejnižší zjištěné hodnoty NNT při podání 600 mg byly: 3,9 (95% CI: 3,1–5,1) u postherpetické neuralgie, 5,0 (95% CI: 4,0–6,6) u bolestivé diabetické neuropatie, 5,6 (95% CI: 3,5–14,0) u centrální neuropatické bolesti a 11 (95% CI: 7,1–21,0) u fibromyalgie. K nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkům patřily somnolence a závratě (přerušení léčby z důvodu výskytu nežádoucích příhod: 18–28 %); výskyt závažných nežádoucích účinků byl srovnatelný s placebem. Počet pacientů, kteří zaznamenali během léčby nejméně jeden nežádoucí účinek, nebyl ovlivněn velikostí podané dávky. Nejmarkantnější účinek pregabalínu autoři metaanalýzy popisují u pacientů s postherpetickou neuralgií a bolestivou diabetickou neuropatií.<sup>8</sup>

## ZÁVĚR

Účinek pregabalínu není omezen pouze na interakci s vápníkovými kanály, ale je dán přinejmenším i přímou interakcí s fúzí sekrečních vezikul. Oproti gabapentinu má vyšší perorální biologickou dostupnost a v běžných podmínkách není jeho absorpce saturabilní (u gabapentinu se snižuje v důsledku omezené aktivity transportéru L-aminokyselin) a prakticky není ovlivněna současným užitím antacid. Léčba pregabalínem vyžaduje oproti gabapentinu podstatně kratší titrační období v úvodu léčby. Vzhledem k povzbuzivým výsledkům i k příznivému ovlivnění kvality života je možné pregabalin považovat za nákladově efektivní léčbu – (např. situace v Kanadě).<sup>9</sup>

## Literatura

- Gajraj NM. Pregabalin for pain management. *Pain Pract* 2005;5:95–102.
- Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP, Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008; 12:203–213.
- Chiechio S, Zammataro M, Caraci F et al. Pregabalin in the treatment of chronic pain: an overview. *Clin Drug Invest* 2009;29:203–213.
- McKeage K, Keam SJ. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs Aging* 2009;26:883–892.
- van Seventer R, Feister HA, Young JP, Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:375–384.
- Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792–1800.
- Lyseng-Williamson KA, Siddiqui MA. Pregabalin: a review of its use in fibromyalgia. *Drugs* 2008;68:2205–2223.
- Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007076.
- Tarride JE, Gordon A, Vera-Llonch M, Dukes E, Rousseau C. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective. *Clin Ther* 2006;28:1922–1934.