

Pregabaliini neuropaattisen kivun hoidossa

Pregabaliini (Lyrica, Pfizer) on vuonna 2004 Suomessa myyntiluvan saanut uusi lääke, jonka indikaatiot ovat paikallisalkuisen epilepsian ja neuropaattisen kivun hoito aikuisilla. Diabeettisen neuropatian ja postherpeettisen neuralgian hoidossa se on lyhytkestoisissa tutkimuksissa ollut lumelääkettä tehokkaampi, mutta vertailututkimuksia muihin lääkkeisiin ei ole julkaistu. Tietoja pregabaliinin tehosta muissa neuropaattisen kivun muodoissa ei ole käytettävissä.

Lääkearviota varten on käyty läpi Pubmed-tietokannassa 28.8.2005 mennessä julkaistut alkuperäistutkimukset hakusanoilla ”pregabalin” yhdessä sanojen ”pain”, ”neuralgia” tai ”neuropathy” kanssa. Myös löydettyjen tutkimusten viitteissä mainitut tutkimukset on huomioitu. Lisäksi on käytetty EMEA:n (European Medicines Agency) verkkosivuilla olevaa myyntilupahakemukseen perustuvaa julkista informaatiota (1).

Pregabaliinin tehoa on tutkittu kliinisesti kahdessa eri neuropaattisen kivun muodossa, diabeettisessa neuropatiassa ja postherpeettisessä neural-

giassa. Näitä sairauksia koskeneista kaikkiaan kuudesta lumekontrolloidusta tutkimuksesta kaksi kesti 5–6 viikkoa, kolme 8 viikkoa ja yksi 12 viikkoa. Tutkimuksien toimeksiantajana on tavanomaiseen tapaan ollut lääkeyritys.

Pregabaliinin on 300:n ja 600 mg:n vuorokausiannoksina havaittu alentavan kipua lumetta tehokkaammin ja parantavan myös unen laatua (2,3,4,5,6,7) (taulukko 1). 150 mg vuorokausiannoksen teho on epävarma, ja 75 mg vuorokausiannos on tehoton (1).

Pregabaliinia on vertailtu aktiiviseen lääkkeeseen vain yhdessä julkaisemattomassa, myyntilupahakemukseen liitettyssä tutkimuksessa, missä amitriptyliini osoittautui pregabaliinia tehokkaammaksi diabeettisen neuropatian hoidossa (1). Pregabaliinin tehoa ei ole verrattu gabapentiiniin, eikä

sitä ole tutkittu muissa kuin yllämainituissa neuropaattisen kivun muodoissa. Yhdessä tutkimuksessa on 300 mg kerta-annoksen pregabaliinia osoitettu olevan teholtaan hieman ibuprofeenia pitkävaikutteisempi hampaanpoiston jälkeisen kivun hoidossa (8).

Pregabaliinin yleisimpiä annosriippuvaisia haittavaikutuksia ovat uneliaisuus, huimaus ja perifeeriset turvotukset. Suurilla annoksilla (600 mg/vrk) huimausta esiintyi enimmillään 38 %:lla, väsymystä 25 %:lla ja turvotuksia 24 %:lla potilaista. Kipua alentavan tehon on havaittu olevan heikompi niillä potilailla, jotka eivät koe haittavaikutuksena merkittävää väsymystä (1). Merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa ei tähän mennessä tehdyissä tutkimuksissa ole havaittu.

Pregabaliini on gamma-aminovoihapon analogi. Sen, samoin kuin gabapentiinin, vaikutusmekanismia keskushermostossa ei täysin tunneta. Turvallisuutta ja tehokkuutta alle 12-vuotiaiden ja nuorten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Pregabaliinia käytetään kahdesti päivässä, vuorokausiannos on 150–600 mg. Pregabaliini imeytyy suun kautta hyvin ja erittyy virtsaan muuttumattomana.

Tavanomaisella hoitoannoksella 300 mg/vrk pregabaliinin hinta (3,8 euroa/vrk) on geneeristä gabapentiiniä hieman alempi, mutta esimerkiksi

amitriptyliiniä (25–150 mg/vrk) 10–30 kertaa kalliimpi.

Yhteenveto

Pregabaliini on tarkoitettu aikuisten epilepsian ja neuroopaattisen kivun hoitoon. Julkaistut tutkimukset ovat olleet lyhytkestoisia, eli saatavilla olevat tutkimukset pitkäkestoisista hoidoista puuttuvat. Vertaileva tutkimus diabeettisessa neuropatiassa on tehty vain selvästi halvempaan amitriptyliiniin, joka osoittautui pregabaliinia tehokkaammaksi. Ei tiedetä, tehoaako pregabaliini hoidettaessa potilaita, jotka eivät saa gabapentiinis-

tä tai muista neuroopaattisen kivun lääkkeistä riittävää apua.

Alkuperäisjulkaisujen suomenkieliset yhteenvedot ovat luettavissa ROHTO-keskuksen internetsivuilla osoitteessa: <http://www.rohto.fi/doc/pregabaliini-neuropatia-alkuperäistutkimukset.pdf>

Kirjallisuutta

1 <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/lyrica/084504en6.pdf>

2 Lesser M, Sharma U, LaMoreaux M ym. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. A randomised controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104–10.

3 Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L ym. Pregabalin for the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628–38.

4 Richter R, Portenoy R, Sharma U ym. Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253–60.

5 Dworkin R, Corbin A, Young J ym. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomised, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274–83.

6 Sabatowski R, Gálvez R, Cherry D ym. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26–35.

7 Freynhagen R, Strojek K, Griesing T ym. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254–63.

8 Hill C, Balkenohl M, Thomas D ym. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 2001;5:19–24.

Lääkehoidon kehittämiskeskus ROHTO

Taulukko I.

Julkaistut tutkimukset pregabaliinin tehosta neuroopaattisen kivun hoidossa lumehoitoon verrattuna.

Tutkimus	Asetelma	Tulos
Lesser ym. 2004 (2)	DNP 1–5 v ajan, kipu-VAS > 4 n = 388, keski-ikä 60 v kesto 5 viikkoa, sisältäen viikon mittaisen annoksen nostovaiheen PG 75/300/600 mg/vrk tai lume	Viimeisen 7 vrk VAS-keskiarvo (± SE): lume: 5,1 ± 0,2 PG 75 mg/vrk: 4,9 ± 0,2 PG 300 mg/vrk: 3,8 ± 0,2** PG 600 mg/vrk: 3,6 ± 0,2**
Rosenstock ym. 2004 (3)	DNP 1–5 vuoden ajan, kipu-VAS > 4 edeltävän viikon ajan n = 146, keski-ikä 56 v kesto 8 viikkoa, PG 300 mg/vrk tai lume	Viimeisen 7 vrk VAS-keskiarvo (± SE): lume: 5,5 ± 0,3 PG 300 mg/vrk: 4,0 ± 0,3**
Richter ym. 2005 (4)	DNP 1–5 vuoden ajan, kipu-VAS >4 edeltävän viikon ajan n = 246, keski-ikä 56–58 v kesto 6 viikkoa, PG 150/600 mg/vrk tai lume	Muutos VAS-asteikolla (± SD) lume: 6,9 ± 1,6 → 5,8 ± 2,2 PG 150 mg/vrk: 6,5 ± 1,3 → 4,9 ± 2,2* PG 600 mg/vrk: 6,7 ± 1,7 → 4,3 ± 2,7**
Dworkin ym. 2003 (5)	PHN vähintään 3 kk ihottuman paranemisesta, kipu VAS > 4 n = 173, keski-ikä 72 v kesto 8 viikkoa PG 300/600 mg/vrk tai lume, PG aloitusannos 150 mg/vrk, nostaen viikon kuluttua annokseen 600 mg/vrk, jos kreatiniinipuhdistuma > 60 ml/min	Viimeisen 7 vrk VAS-keskiarvo (± SE), pregabaliiniryhmät yhdistetty: lume: 5,3 ± 0,2 PG 300 tai 600 mg/vrk: 3,6 ± 0,2**
Sabatowski ym. 2004 (6)	PHN yli 6 kk ihottuman paranemisesta, kipu-VAS > 4 n = 238, keski-ikä 71–72 v kesto 8 viikkoa PG 150/300 mg/vrk tai lume	Viimeisen 7 vrk VAS-keskiarvo (± SE): lume: 6,3 ± 0,2 PG 150 mg/vrk: 5,1 ± 0,2** PG 300 mg/vrk: 4,8 ± 0,2*
Freynhagen ym. 2005 (7)	PHN tai DNP n = 338, keski-ikä 62 v kesto 12 viikkoa PG kiinteä 600 mg/vrk tai vasteen mukaan vaihteleva 150–600 mg/vrk, tai lume	Molemmassa pregabaliiniryhmissä kivun alenema merkittävä ensimmäisestä viikosta lähtien** yli 50 % VAS-alenema: lume 24 % PG 600 mg/vrk 52%** PG 150–600 mg/vrk 48%***

DNP: diabeettinen neuropatia, PHN: postherpeettinen neuralgia, PG: pregabaliini, VAS: (Visual analogue scale, yleisesti käytetty subjektiivinen kivun mittari, 10 cm:n pituinen jana, jonka vasemmassa päässä on merkintä "ei kipua", oikeassa päässä "erittäin voimakas kipu"). Potilas merkitsee kivun asteen janalle), SE: keskiarvo, SD: keskihajonta.

* p < 0,05 lumeeseen verrattuna.

** p < 0,01 lumeeseen verrattuna.