

# **Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej**

**Analiza kliniczna**

---



Warszawa, 2015

**Autorzy raportu:**

[REDAKTOWANE] – HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDAKTOWANE]: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOWANE]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOWANE]: koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

**Adres do korespondencji:**

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, [kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B

02-676 Warszawa

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

## **SPIS TREŚCI**

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>9</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>11</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>18</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>19</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>20</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań .....	20
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	21
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	22
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	22
3.5 Metody syntezy danych .....	23
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>25</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	25
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	32
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	34
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	38
4.2.3 Opis populacji.....	40
4.2.4 Opis punktów końcowych .....	46
4.2.5 Skuteczność pregabaliny w porównaniu z placebo .....	50
4.2.5.1 Natężenie bólu w skali NRS.....	50
4.2.5.2 Natężenie bólu w skali VAS .....	52
4.2.5.3 Redukcja nasilenia bólu $\geq 30\%$ .....	53
4.2.5.4 Redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$ .....	56
4.2.5.5 Zaburzenia snu .....	59
4.2.5.6 Poprawa ogólnego stanu zdrowia .....	61
4.2.5.7 Jakość życia związana ze zdrowiem .....	64
4.2.5.8 Charakterystyka bólu .....	65

---

4.2.5.9	Depresja .....	65
4.2.5.10	Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii	66
4.2.6	Skuteczność pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną.....	69
4.2.6.1	Redukcja nasilenia bólu >50% i ≤50% po miesiącu terapii .....	69
4.2.6.2	Redukcja nasilenia bólu >75% i ≤75% po 2 miesiącach terapii .....	69
4.2.6.3	Redukcja nasilenia bólu ≥80% i <80% po 2 miesiącach terapii .....	70
4.2.6.4	Redukcja nasilenia bólu o ≥90% i <90% po 4 miesiącach terapii .....	70
4.2.6.5	Redukcja nasilenia bólu o 100% i <100% po 6 miesiącach terapii.....	71
4.2.6.6	Podsumowanie skuteczności pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną.....	72
4.2.7	Bezpieczeństwo pregabaliny w porównaniu z placebo .....	72
4.2.7.1	Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.....	73
4.2.7.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane .....	74
4.2.7.3	Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych	74
4.2.7.4	Najczęściej oceniane zdarzenia niepożądane.....	78
4.2.7.4.1	Zawroty głowy .....	78
4.2.7.4.2	Senność .....	80
4.2.7.4.3	Obrzęki obwodowe .....	83
4.2.7.4.4	Suchość w ustach .....	86
4.2.7.4.5	Ból głowy.....	88
4.2.7.4.6	Dezorientacja.....	90
4.2.7.4.7	Biegunka.....	92
4.2.7.4.8	Astenia.....	94
4.2.7.4.9	Przyrost masy ciała .....	96
4.2.7.4.10	Ataksja.....	98
4.2.7.4.11	Niedowidzenie.....	99
4.2.7.4.12	Podwójne widzenie .....	100
4.2.7.4.13	Zaburzenia widzenia.....	102
4.2.7.4.14	Ból .....	103
4.2.7.4.15	Zaburzenia chodu.....	105
4.2.7.4.16	Inne zdarzenia niepożądane.....	106
4.2.8	Bezpieczeństwo pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną.....	109

---

<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY .....</b>	<b>110</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>112</b>
6.1	Tło kliniczne.....	112
6.2	Dostępne dane i zastosowane metody .....	112
6.3	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	113
6.3.1	Skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny w porównaniu z placebo .....	113
6.3.2	Skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną .....	116
6.4	Wyniki innych analiz .....	118
6.4.1	Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA .....	118
<b>7</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>120</b>
<b>8</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>122</b>
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących pregabaliny w neuralgii popółpaścowej w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 28.11.2014.....	122
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących pregabaliny w neuralgii popółpaścowej w bazie EMBASE na dzień 01.12.2014. ....	123
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących pregabaliny w neuralgii popółpaścowej w bazie Cochrane na dzień 28.11.2014.....	124
8.4	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp. ....	125
8.5	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 126	
8.6	Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących pregabaliny w neuralgii popółpaścowej.....	130
8.7	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia .....	131
8.8	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej.....	132
8.9	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia.....	133
8.10	Wykresy metaanaliz o wysokiej heterogeniczności danych (>75%).....	136
8.11	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) .....	137
	<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>138</b>
	<b>SPIS RYCIN.....</b>	<b>140</b>

---

**PIŚMIENNICTWO.....142**

## **SKRÓTY I AKRONIMY**

b.d.	brak danych
BID	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
CGIC	skala (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i> )
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-To-Treat</i> )
MOS	skala ang. <i>Medical Outcomes Study</i>
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i> )
NNTp	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat to prevent</i> )
NRS	skala numeryczna oceny bólu (ang. <i>numeric rating scale</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i> )
p	poziom krytyczny testu (ang. <i>p-value</i> )
PGB	pregabalina
PGIC	skala ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>

PHN	neuralgia popółpaścowa (ang. <i>postherpetic neuralgia</i> )
POMS	skala ang. <i>The Profile of Mood States</i>
PP	analiza zgodna z protokołem badania (ang. <i>Per-Protocol</i> )
PPI	obecne natężenie bólu (ang. <i>present pain intensity</i> )
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i> )
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i> )
SF-36	kwestionariusz ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i>
SF-MPQ	kwestionariusz ang. <i>Short Form McGill Pain Questionnaire</i>
TID	trzy razy dziennie (łac. <i>ter in die</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	skala wzrokowo-analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i> )
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )



## **STRESZCZENIE**

### **Tło kliniczne**

Neuralgia popółpaścowa (PHN, ang. *postherpetic neuralgia*) definiowana jest jako jednostronny ból zlokalizowany w obrębie dermatomów objętych zakażeniem wirusowym, który utrzymuje się lub nawraca powyżej 3 miesięcy od zachorowania na półpasiec oraz po zagojeniu się zmian skórnych. Neuralgii popółpaścowej towarzyszy stały lub napadowy ból o charakterze palącym, piekącym, pulsującym lub ostrym strzelającym.

Neuralgia popółpaścowa występuje u 9-15% chorych na półpasiec (w Polsce 10 tys. - 28 tys. osób/rok). Częstość występowania PHN oraz nasilenie bólu związane jest z wiekiem. PHN występuję u ok. 4% osób chorych na półpasiec w wieku 45-54 lat, ok. 11% w wieku 65-74 lat, a powyżej 75 lat u ok. 18% chorych. W związku z powyższym skuteczne leczenie PHN jest dużym wyzwaniem dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Populację z PHN często stanowią pacjenci w wieku podeszłym z chorobami współistniejącymi stosujący schematy terapii wielolekowej oraz wrażliwi na działania uboczne leków co dodatkowo utrudnia wybór odpowiedniej terapii.

Nieleczona neuralgia popółpaścowa może prowadzić do zaburzeń snu, rozwoju depresji i znacznego obniżenia jakości życia.

### **Cel opracowania**

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny (Lyrica) w porównaniu z placebo oraz amitryptyliną w leczeniu neuralgii popółpaścowej.

### **Metody**

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w neuralgii popółpaścowej w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

### **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

Do dnia 1.12.2014 r. zidentyfikowano 5 badań RCT dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w PHN spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu: 1 dotyczące porównania pregabaliny z amitryptyliną (Achar 2012/2013, opisane w 2 publikacjach raportujących wyniki po różnym czasie trwania terapii;) oraz 4, w których komparatorem było placebo (Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008).

Jakość odnalezionych doniesień oceniano wg skali Jadad. Badanie Achar 2012/2013 otrzymało 2 punkty w skali Jadad, a obniżenie oceny wynikało z zastosowania w badaniu metody próby otwartej oraz mało klarownego opisu metody randomizacji. Pozostałe badania uzyskały od 3 do 5 punktów wg skali Jadad, a niezyskanie maksymalnej oceny wynikało z braku opisu metody randomizacji i/lub metody zaślepienia.

### *Pregabalina vs placebo*

Łącznie w 4 badaniach porównujących pregabalinę z placebo wzięło udział 1048 chorych z PHN w wieku powyżej 18 lat. W odnalezionych badaniach nie uwzględniono subpopulacji z brakiem skuteczności co najmniej jednego uprzednio zastosowanego leczenia.

Analiza danych z badań wykazała przewagę pregabaliny w porównaniu z placebo pod względem:

- zmniejszania natężenia bólu ocenianego w skali NRS na końcu terapii (MD=-1,4; 95% CI: -1,72; -1,07;  $p<0,001$ ; 3 badania);
- zmniejszania natężenia bólu na końcu leczenia w skali VAS (MD=-13,94; 95% CI: -18,84; -9,03;  $p<0,001$ ; 1 badanie);
- co najmniej 30% redukcji nasilenia bólu (RR=2,32; 95% CI: 1,85; 2,91;  $p<0,001$ ; NNT=3,41; 95% CI: 2,78; 4,40; 3 badania);
- co najmniej 50% redukcji nasilenia bólu (RR=2,70; 95% CI: 2,04; 3,59;  $p<0,001$ ; NNT=4,74; 95% CI: 3,82; 6,24; 4 badania);
- zmniejszania zaburzeń snu (MD=-1,39; 95% CI: -1,7; -1,08;  $p<0,001$ ; 3 badania);
- zmniejszania zaburzeń snu w skali snu MOS (MD=-1,39; 95% CI: -14,49; -5,11;  $p<0,001$ ; 1 badanie);
- dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia (RR=2,08; 95% CI: 1,43; 3,05;  $p<0,001$ ; NNT=6,25; 95% CI: 4,38; 10,96; 2 badania);
- domeny bólu fizycznego kwestionariusza SF-36 (MD=9,00; 95% CI: 3,33; 14,66;  $p=0,0021$ ; 1 badanie) oraz domeny ogólnej percepcji zdrowia (MD=4,21; 95% CI: 0,02; 8,40;  $p=0,0488$ ; 1 badanie); (dla pozostałych domen kwestionariusza nie wykazano znamiennej różnicy między grupą stosujących pregabalinę a stosujących placebo);
- charakterystyki bólu wg kwestionariusza SF-MPQ ( $p<0,05$ ; 1 badanie);
- zmniejszania oceny w skali depresji Zungo (MD=-3,48; 95% CI: -6,13; -0,83;  $p=0,0108$ ; 1 badanie);
- odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii (RR=0,36; 95% CI: 0,23; 0,56;  $p<0,001$ ; 4 badania).

Stwierdzono zależność osiąganego efektu zdrowotnego od dawki pregabaliny w przypadku:

- zmniejszania natężenia bólu na końcu leczenia w skali NRS:
  - dla pregabaliny w dawce 150 mg/d MD=-1,05 (95% CI: -1,49; -0,60; p<0,001; 2 badania),
  - 300 mg/d MD=-1,33 (95% CI: -1,77; -0,88; p<0,001; 2 badania),
  - 600 mg/d MD=-1,79 (95% CI: -2,43; -1,15; p<0,001; 1 badanie);
- zmniejszania zaburzeń snu:
  - dla pregabaliny w dawce 150 mg/d MD=-1,07 (95% CI: -1,49; -0,65; p<0,001; 2 badania),
  - 300 mg/d MD=-1,34 (95% CI: -1,76; -0,93; p<0,001; 2 badania),
  - 600 mg/d MD=-1,93 (95% CI: -2,53; -1,33; p<0,001; 1 badanie);
- dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia:
  - dla pregabaliny w dawce 150 mg/d RR=1,79 (95% CI: 1,16; 2,77; p=0,009; 2 badania),
  - 300 mg/d RR=2,16 (95% CI: 1,43; 3,27; p<0,001; 2 badania),
  - 600 mg/d RR=2,25 (95% CI: 1,31; 3,87; p=0,003; 1 badanie).

Dla wszystkich punktów końcowych, w przypadku których analizowano dane dla pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d, odnotowano największą odpowiedź dla najwyższej dawki leku, a w przypadku zmiennych dychotomicznych także najniższą wartość NNT. Stwierdzono zależność wartości NNT (liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu) od dawki dla:

- co najmniej 30% redukcji nasilenia bólu:
  - 150 mg/d NNT=4,57 (95% CI: 2,88; 11,02; 1 badanie);
  - 300 mg/d NNT=4,02 (95% CI: 2,91; 6,49; 2 badania);
  - 600 mg/d NNT=2,86 (95% CI: 2,09; 4,51; 1 badanie);
- co najmniej 50% redukcji nasilenia bólu:
  - 150 mg/d NNT=5,69 (95% CI: 3,93; 10,29; 2 badania);
  - 300 mg/d NNT=5,21 (95% CI: 3,84; 8,12; 3 badania);
  - 600 mg/d NNT=3,31 (95% CI: 2,40; 5,29; 1 badanie);
- dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia:
  - 150 mg/d NNT=8,44 (95% CI: 4,91; 30,26; 2 badania);
  - 300 mg/d NNT=5,80 (95% CI: 3,85; 11,75; 2 badania);
  - 600 mg/d NNT=4,94 (95% CI: 3,05; 12,97; 1 badanie).

We wszystkich badaniach zdecydowana większość pacjentów określiła intensywność zdarzeń niepożądanych jako łagodną lub umiarkowaną (Dworkin 2003 – 81% pacjentów w grupie pregabaliny, 92% w grupie placebo; Sabatowski 2004 – 71%; Stacey 2008

- >90%). Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo wykazała większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania pregabliny:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (RR=1,46; 95% CI: 1,25; 1,71;  $p<0,001$ ; 2 badania);
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=2,57; 95% CI: 1,34; 4,93;  $p=0,005$ ; dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością  $I^2=53\%$ ; 4 badania);
- zawrotów głowy (RR=2,48; 95% CI: ,77; 3,47;  $p<0,001$ ; 4 badania);
- senności (RR=3,57; 95% CI: 2,20; 5,79;  $p<0,001$ ; 4 badania);
- suchości w ustach (RR=4,39; 95% CI: 1,79; 10,74;  $p=0,001$ ; 3 badania);
- dezorientacji (RR=5,19; 95% CI: 1,29; 20,96;  $p=0,02$ ; 3 badania);
- przyrostu masy ciała (RR=12,98; 95% CI: 1,78; 94,79;  $p=0,01$ ; 2 badania);
- ataksji (RR=13,28; 95% CI: 1,73; 101,58;  $p=0,01$ ; 2 badania);
- niedowidzenia (RR=5,85; 95% CI: 1,45; 23,68;  $p=0,01$ ; 2 badania);
- zaburzeń chodu (RR=5,98; 95% CI: 1,11; 32,11,  $p=0,04$ ; 2 badania).

Jednocześnie nie wykazano znamiennej różnicy między grupą stosujących pregabalinę a stosujących placebo pod względem ryzyka:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych ( $p=0,72$ ; 3 badania);
- obrzęków obwodowych ( $p=0,06$ ; dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością  $I^2=63\%$ ; 4 badania);
- bólu głowy ( $p=0,25$ ; 3 badania);
- biegunki ( $p=0,55$ ; 3 badania);
- astenii ( $p=0,68$ ; 2 badania);
- podwójnego widzenia ( $p=0,24$ ; 2 badania);
- zaburzeń widzenia ( $p=0,15$ ; 2 badania);
- bólu ( $p=0,84$ ; 2 badania).

### *Pregabalina vs amitryptylina*

Populacja pacjentów w badaniu wynosiła 50 osób, przy czym 64% stanowili mężczyźni. Do badania kwalifikowani byli jedynie pacjenci z PHN w wieku powyżej 40 roku życia. W badaniu nie uwzględniono subpopulacji z brakiem skuteczności co najmniej jednego uprzednio zastosowanego leczenia.

W badaniu Achar 2012/2013 oceniano następujące punkty końcowe:

- co najmniej 50% redukcję nasilenia bólu po 1 miesiącu terapii;
- co najmniej 75% redukcję nasilenia bólu po 2 miesiącach terapii;
- co najmniej 80% redukcję nasilenia bólu po 2 miesiącach terapii;
- co najmniej 90% redukcję nasilenia bólu po 4 miesiącach terapii;
- 100% redukcję nasilenia bólu (całkowite wyleczenie) po 6 miesiącach terapii.

Analiza danych po 1 miesiącu terapii nie wykazała znamiennej różnicy między grupą stosujących pregabalinę w porównaniu z amitryptyliną pod względem co najmniej 50% redukcji nasilenia bólu (60% chorych z grupy pregabaliny vs. 64% z grupy amitryptyliny;  $p > 0,05$ ; RR=0,94; 95% CI: 0,61; 1,45;  $p = 0,7710$ ).

Po 2 miesiącach stosowania leczenia analizowano co najmniej 75% oraz co najmniej 80% redukcję nasilenia bólu. Dla obu punktów końcowych wykazano istotnie większą skuteczność pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną. Co najmniej 75% redukcję nasilenia bólu osiągnęło 64% osób z grupy pregabaliny i 16% z grupy amitryptyliny,  $p = 0,0015$  (RR=4,0; 95% CI: 1,55; 10,29;  $p = 0,004$ ; NNT=2,08; 95% CI: 1,40; 4,11), a co najmniej 80% redukcję nasilenia bólu odpowiednio 36% i 8% pacjentów,  $p = 0,0179$  (RR=4,5; 95% CI: 1,08; 18,77;  $p = 0,039$ ; NNT=3,57; 95% CI: 2,02; 15,66).

Po 4 miesiącach leczenia oceniano co najmniej 90% redukcję nasilenia bólu. Badany punkt końcowy osiągnęło więcej pacjentów leczonych pregabalina w porównaniu do pacjentów leczonych amitryptyliną, odpowiednio 62% i 28% ( $p = 0,0354$ ). Odnotowano, że stosowanie pregabaliny w porównaniu do amitryptyliny wiązało się z tendencją do większego prawdopodobieństwa uzyskania co najmniej 90% redukcji nasilenia bólu związanego z PHN (RR=2,23; 95% CI: 0,95; 5,04;  $p = 0,0545$ ; NNT=2,93; 95% CI: 1,58; 20,80).

Dla najbardziej rygorystycznego punktu końcowego, jakim było całkowite ustąpienie objawów PHN po 6 miesiącach leczenia nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pregabaliny i amitryptyliny ( $p = 0,504$ ; RR=1,42; 95% CI: 0,69; 2,91;  $p = 0,3355$ ), jednak 100% redukcję nasilenia bólu osiągnęło 52% pacjentów leczonych pregabalina i 37% leczonych amitryptyliną. Liczebność próby, w której oceniano całkowite ustąpienie objawów PHN po 6 miesiącach wynosiła 40 osób (21 w grupie pregabaliny i 19 w grupie amitryptyliny) i mogła być zbyt mała, aby uzyskać moc statystyczną dla tak rygorystycznego punktu końcowego.

Autorzy badania przedstawili ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pregabaliny i amitryptyliny. Odnotowano, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych była 1,6 razy niższa w grupie pregabaliny w porównaniu z grupą amitryptyliny (OR=1,64; 95% CI: 0,46; 5,97, dane podane za publikacją).

## **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano 9 opracowań wtórnych: 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Snedecor 2014, Wiffen 2013 – przegląd Cochrane Collaboration, Edelsberg 2011, Moore 2009 – przegląd Cochrane Collaboration, Hempenstall 2005) oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy (Khadem 2013), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej oraz 4 publikacje przedstawiające zalecenia i wytyczne kliniczne dotyczące farmakoterapii w PHN.

Według aktualnych wytycznych klinicznych w pierwszej linii leczenia PHN rekomendowane są: pregabalina, gabapentyna, amitryptylina, plastry z 5% lidokainą (w przypadku występowania alodynii). U pacjentów z bólem o dużym nasileniu zalecane jest stosowanie opioidów. W przypadku braku odpowiedzi na lek I linii rekomendowane jest zastosowanie innego leku I linii leczenia lub farmakoterapii skojarzonej.

Wyniki odnalezionych metaanaliz wskazują, że zastosowanie pregabaliny w dawkach 150-600 mg/d u pacjentów z PHN wiąże się z istotną redukcją nasilenia bólu w porównaniu z placebo (zwykle ocenianą w skali VAS/NRS). Analiza przeprowadzona w ramach przeglądu Snedecor 2014 wykazała, iż pregabalina w dawce  $\geq 300$  mg/dzień charakteryzuje się największą skutecznością wśród analizowanych leków (opioidy, tramadol, TCA, gabapentyna, NGX-4010) w redukcji nasilenia bólu o  $\geq 30\%$  i  $\geq 50\%$  w porównaniu z placebo w populacji co najmniej 50 osób. W publikacji Khadem 2013 autorzy podkreślają zależność efektu działania pregabaliny (redukcji nasilenia bólu) od jej dawki. Poza redukcją nasilenia bólu, stosowanie pregabaliny skutkowało także istotnym zmniejszeniem zaburzeń snu oraz poprawą ogólnego stanu zdrowia w porównaniu z placebo.

Autorzy przeglądu Moore 2009 konkludują, że indywidualizacja leczenia i dobór odpowiedniej dawki pregabaliny są kluczowe w osiągnięciu maksymalnego efektu zdrowotnego i zminimalizowania występowania zdarzeń niepożądanych.

Nie odnaleziono badań wtórnych, w których ujęto badania RCT z amitryptyliną jako komparatorem.

## Wnioski

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała skuteczność pregabaliny w dawkach od 150 do 600 mg/d w porównaniu z placebo w redukcji nasilenia bólu związanego z neuralgią popółpaścową, w poprawie jakości snu i ogólnego stanu zdrowia u pacjentów z PHN. Stwierdzono zależność osiąganego efektu zdrowotnego od dawki pregabaliny w odniesieniu do:

- zmniejszania natężenia bólu na końcu leczenia,
- co najmniej 30% redukcji nasilenia bólu,
- co najmniej 50% redukcji nasilenia bólu,
- dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia,
- poprawy jakości snu.

Metaanaliza danych dotyczących bezpieczeństwa wykazała większe ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, senności, suchości w ustach, dezorientacji, przyrostu masy ciała, ataksji i niedowidzenia u pacjentów leczonych pregabalina w porównaniu z placebo. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych nie jest większe u pacjentów leczonych pregabalina niż u pacjentów przyjmujących placebo.

Pregabalina okazała się skuteczniejsza od amitryptyliny w redukcji nasilenia bólu związanego z PHN o co najmniej 75% i co najmniej 80% po 2 miesiącach stosowania terapii.



Stwierdzono także tendencję do większej szansy uzyskania co najmniej 90% redukcji nasilenia bólu po 4 miesiącach terapii u osób stosujących pregabalinę w porównaniu do amitryptyliny. Dla najbardziej rygorystycznego punktu końcowego, jakim było całkowite ustąpienie objawów PHN po 6 miesiącach leczenia nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pregabaliny i amitryptyliny, jednak 100% redukcję nasilenia bólu osiągnęło 52% pacjentów leczonych pregabalina i 37% leczonych amitryptylina. Brak istotności statystycznej w przypadku tak rygorystycznego punktu końcowego może wynikać ze zbyt małej liczebności badanej populacji.

Częstość występowania działań niepożądanych jest 1,6 razy mniejsza w przypadku pregabaliny w porównaniu z amitryptylina.

Preparat Lyrica, zawierający pregabalina, należący do leków przeciwdrgawkowych, to lek bezpieczny i skuteczny, działający szybko i wchłaniający się w przewidywalny liniowy sposób. Nie wykazano klinicznie istotnych interakcji z innymi lekami, co pozwala go stosować przy współistnieniu innych chorób. Pregabalina jest lekiem z wyboru w bólu neuropatycznym u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na niewielkie ryzyko indukcji objawów niepożądanych.

## **1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza problemu decyzyjnego<sup>1</sup>.



## 2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny (Lyrica) w porównaniu z amitryptyliną oraz placebo w leczeniu neuralgii popółpaścowej.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO.

**Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Pacjenci</b>	Dorośli pacjenci z neuralgią popółpaścową; w miarę dostępności – subpopulacja z brakiem skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii
<b>Interwencja</b>	Pregabalina (Lyrica), stosowana zgodnie z ChPL
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Amitryptylina</li><li>- Placebo</li></ul>
<b>Miary efektów</b>	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>- Natężenie bólu,</li><li>- Redukcja nasilenia bólu,</li><li>- Zaburzenia snu,</li><li>- Poprawa ogólnego stanu zdrowia,</li><li>- Charakterystyka bólu</li></ul> Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach wszystkich zdarzeń niepożądanych. Inne odnalezione w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

### 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej w porównaniu z amitryptyliną lub placebo.

#### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej:

- MEDLINE (PubMed): do 28.11.2014,
- EMBASE: do 1.12.2014,
- Cochrane Library: do 28.11.2024.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*].
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
  - NIHR (*National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme*; <http://www.hta.ac.uk/>),
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
  - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
  - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),

- DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
- FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),
- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOR] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac.

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 2).

Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	dorośli z neuralgią popółpaścową; w miarę dostępności – subpopulacja z brakiem skuteczności co najmniej 1 uprzednio zastosowanej terapii	niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	pregabalina	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparatory	amitryptylina, placebo	niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	- natężenie bólu - redukcja nasilenia bólu - zaburzenia snu - poprawa ogólnego stanu zdrowia	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	- charakterystyka bólu	
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i pogładowe
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej, badania opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, dotyczące wyników z przedłużonej fazy randomizowanych badań klinicznych	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2008 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) raporty badań klinicznych listy do redakcji
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – (aneks 8.5) przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR] a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza [REDAKTOR] pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.4).<sup>31</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (*ITT, ACA, PP*),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM* z 2009 roku (Tab. 3).

**Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego. Łączne dane dla wszystkich dawek pregabaliny stosowanych w danym badaniu obliczano na podstawie danych liczbowych dla poszczególnych dawek pregabaliny.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa pregabaliny zgodnie z zaleceniami QUOROM.<sup>2</sup> Wykorzystywano program RevMan wersja 5.0.21.<sup>3</sup>

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*). Dla zmiennych dychotomicznych dotyczących skuteczności terapii obliczano także NNT (*number needed to treat*).

W odniesieniu do zmiennych ciągłych średnią różnicę przedstawiono za pierwotnymi publikacjami (ang. *mean difference, MD*). W przypadku analizy dla wszystkich dawek pregabaliny zastosowanych w badaniach średnią różnicę obliczano na podstawie danych dla poszczególnych dawek pregabaliny.

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*). Niejednorodność  $I^2 > 75\%$  świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Dla badań o bardzo dużej heterogeniczności metaanalizy danych przedstawiano w aneksie do raportu w celach poglądowych.

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

## **4 WYNIKI**

### **4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych**

Do dnia 01.12.2014 r. zidentyfikowano 17 opracowań wtórnych dotyczących zastosowania pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Ostatecznie do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Snedecor 2014, Wiffen 2013 – przegląd Cochrane Collaboration, Edelsberg 2011, Moore 2009 – przegląd Cochrane Collaboration, Hempenstall 2005) oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy (Khadem 2013), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej (Tab. 4) oraz 4 publikacje przedstawiające zalecenia dotyczące farmakoterapii w PHN (Szcudlik 2014<sup>4</sup>, Attal 2010<sup>5</sup>, Dubinsky 2004<sup>6</sup>, NICE 2013<sup>7</sup>), które zostały szczegółowo omówione w dokumencie Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza problemu decyzyjnego<sup>1</sup>. Badania wtórne wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie 8.7.

Wszystkie odnalezione przeglądy systematyczne potwierdzają skuteczność pregabaliny we wskazaniu neuralgia popółpaścowa. Zgodnie z wynikami przytoczonych metaanaliz zastosowanie pregabaliny w dawkach 150-600 mg/d u pacjentów z PHN wiąże się z istotną redukcją bólu (zwykle ocenianą w skali VAS/NRS) w porównaniu z placebo. Wraz ze zwiększeniem dawki pregabaliny (od 150 mg/d do 600 mg/d), zwiększa się częstość występowania działań niepożądanych.<sup>12</sup> Indywidualizacja leczenia i dobór odpowiedniej dawki leku są kluczowe w osiągnięciu maksymalnego efektu zdrowotnego i zminimalizowania występowania działań niepożądanych.

Nie zidentyfikowano badań wtórnych, w których ujęto badania RCT z amitryptyliną jako komparator dla pregabaliny.

Wyniki i wnioski z zakwalifikowanych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w PHN przedstawiono w Tab. 4.

**Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w neuralgii popółpaścowej – przeglądów systematycznych i metaanaliz.**

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Snedecor 2014<sup>8</sup> źródła finansowania: Pfizer Inc.</p>	<p><b>Cel:</b> Określenie skuteczności farmakoterapii stosowanych w neuralgii popółpaścowej oraz innych, rzadziej występujących bólach neuropatycznych.</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> MEDLINE (PubMed), Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, Database of Abstracts of Reviews of Effects (czerwiec 2011)</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby <math>\geq 18</math> roku życia z neuralgią popółpaścową lub innym, rzadziej występującym bólem neuropatycznym.</p> <p><b>Interwencja:</b> 20 różnych leków, w tym pregabalina (150-600 mg/d)</p> <p><b>Komparator w badaniach PGB:</b> placebo, plaster z 5% lidokainą</p> <p><b>Punkty końcowe w badaniach PGB:</b> redukcja bólu w 11-punktowej skali NRS</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT</p> <p><b>Inne:</b> Do analizy włączono badania trwające ponad 4 tygodnie oraz z populacjami o ściśle określonym rodzaju bólu neuropatycznego</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do analizy włączono 28 badań RCT dotyczących neuralgii popółpaścowej, z czego 6 badań z PGB (w 2 badaniach komparatorem były plastry z 5% lidokainą, a w 4 placebo).</p> <p>W przeglądzie analizowano skuteczność 20 leków w leczeniu PHN (tramadolu, NGX-4010, gabapentyny, nortryptyliny, plastrów z 5% lidokainą, pregabaliny, lorazepamu, amitryptyliny, flufenazyny, amitryptyliny + flufenazyny, fluoksetyny, dezypraminy, maprotyliny, oksykodonu, kapsaicyny, acykloviru, opioidów, TCA, memantyny, diwalproeksu sodu).</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Skuteczność leków oceniano na podstawie redukcji nasilenia bólu w skali NRS oraz prawdopodobieństwa wystąpienia <math>\geq 30\%</math> i <math>\geq 50\%</math> redukcji nasilenia bólu u chorych. Wśród ocenianych terapii znajdowały się leki, których skuteczność w PHN, wg wytycznych EFNS i AAN, potwierdzona jest dowodami na poziomie A: pregabalina, gabapentyna, TCA, nortryptylina, opioidy, plaster z 5% lidokainą, NGX-4010. Wszystkie te leki charakteryzowały się większą średnią redukcją nasilenia bólu w porównaniu z placebo. Prawdopodobieństwa wystąpienia <math>\geq 30\%</math> i <math>\geq 50\%</math> redukcji nasilenia bólu u chorych leczonych wymienionymi lekami, było większe w porównaniu z placebo (z wyjątkiem nortryptyliny).</p> <p>W populacji chorych na PHN, którym podawano pregabalinę w dawce <math>\geq 300</math> mg/d uzyskano redukcję bólu w 11-punktowej skali NRS -1,57 (-1,93;-1,22).</p> <p>Z zastosowanych interwencji pregabalina w dawce <math>\geq 300</math> mg/d była najbardziej skuteczna w porównaniu z placebo w redukcji nasilenia bólu o <math>\geq 30\%</math> i <math>\geq 50\%</math> (RR odpowiednio 2,13 i 2,44).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wszystkie terapie rekomendowane w wytycznych EFNS i AAN były bardziej skuteczne niż placebo. Najlepiej udokumentowane dane odnośnie skuteczności leczenia neuralgii popółpaścowej wykazano dla pregabaliny, gabapentyny, NGX-4010 (8% kapsaicyny w plastrach) oraz amitryptyliny. Pregabalina w dawce <math>\geq 300</math> mg/d była najbardziej skuteczna w redukowaniu bólu o <math>\geq 30\%</math> i <math>\geq 50\%</math>.</p>



Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza kliniczna.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Wiffen 2013<sup>9</sup> Przegląd Cochrane Collaboration</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności leków przeciwpadaczkowych w porównaniu z placebo w leczeniu bólu neuropatycznego i fibromialgii oraz występowania działań niepożądanych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukiwane bazy (limit czasowy):</b> Cochrane Database of Systematic Reviews (do sierpnia 2013)</p>	<p><b>Populacja:</b> osoby z bólem neuropatycznym różnego pochodzenia, w tym PHN</p> <p><b>Interwencja:</b> leki przeciwpadaczkowe, w tym pregabalina 150-600 mg/d</p> <p><b>Komparator:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> redukcja bólu o <math>\geq 30\%</math> i <math>\geq 50\%</math></p> <p><b>Metodyka badań:</b> przeglądy Cochrane badań RCT dotyczących zastosowania leków przeciwpadaczkowych w leczeniu bólu neuropatycznego i fibromialgii</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do analizy włączono 10 przeglądów Cochrane, w tym jeden dotyczący pregabaliny (Moore 2009). W przeglądzie ujęto wyniki z 19 badań RCT dotyczących PGB, we wskazaniu neuralgia popółpaścowa.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Wśród leków przeciwpadaczkowych badania RCT dotyczące PHN zidentyfikowano jedynie dla pregabaliny i gabapentyny.</p> <p><i>Pregabalina</i></p> <p>W populacji chorych na PHN <math>\geq 50\%</math> redukcję bólu stwierdzono u 30% chorych, którym podawano PGB 300 mg/d i 11% osób z gr. placebo (RR=2,7; 95% CI: 1,9; 4,0; NNT=5,3; 95% CI: 3,9; 8,1; 3 badania, 535 pacjentów) oraz u 39% chorych, którym podawano PGB 600 mg/d i 14% osób z gr. placebo (RR=2,8; 95% CI: 2,0; 3,9; NNT=4,0; 95% CI: 3,1; 5,5; 3 badania, 551 pacjentów).</p> <p><math>\geq 30\%</math> redukcję bólu stwierdzono u 41% chorych, którym podawano PGB 300 mg/d i 17% osób z gr. placebo (RR=2,4; 95% CI: 1,4; 3,9; NNT=4,2; 95% CI: 2,8; 8,9; 1 badanie, 191 pacjentów) oraz u 58% chorych, którym podawano PGB 600 mg/d i 21% osób z gr. placebo (RR=2,8; 95% CI: 2,0; 3,8; NNT=2,7; 95% CI: 2,2; 3,7; 2 badania, 356 pacjentów).</p> <p><i>Gabapentyna</i></p> <p>Gabapentyna (1800-3600 mg/d) okazała się bardziej skuteczna niż placebo w redukcji nasilenia bólu o <math>\geq 50\%</math> (RR=1,7; 95% CI: 1,3; 2,2; NNT=7,5; 95% CI: 5,2; 14,0) oraz w poprawie ogólnego stanu zdrowia w skali PGIC: bardzo duża poprawa zdrowia (RR=2,7; 95% CI: 1,5; 4,8; NNT=11; 95% CI: 7,0; 22,0), duża lub bardzo duża poprawa zdrowia (RR=1,9; 95% CI: 1,5; 2,3; NNT=5,5; 95% CI: 4,3; 7,7).</p> <p>Wyniki dotyczące odsetka osób, które zrezygnowały z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub braku skuteczności leczenia oraz częstość występowania działań niepożądanych zostały zebrane łącznie dla chorych z bólem neuropatycznym różnego pochodzenia leczonych pregabaliną – brak oddzielnych danych dla populacji pacjentów z PHN.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Wśród leków przeciwpadaczkowych jedynie dla pregabaliny i gabapentyny istnieją wystarczające dowody na potwierdzenie ich skuteczności w leczeniu neuralgii popółpaścowej.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
Khadem 2013 <sup>10</sup>	<p><b>Cel:</b> ocena dostępnych farmakoterapii w leczeniu neuralgii popółpaścowej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukiwane bazy (limit czasowy):</b> PubMed, EMBASE (do 2012)</p> <p>Dodatkowo korzystano z referencji odnalezionych publikacji</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z PHN</p> <p><b>Interwencja:</b> leki stosowane w PHN, w tym pregabalina</p> <p><b>Komparator w badaniach PGB:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> redukcja bólu w skali NRS/VAS</p> <p><b>Metodyka badań PGB:</b> RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 38 badań RCT oraz 6 badań nierandomizowanych, w tym 2 badania RCT dotyczące zastosowania pregabaliny w PHN</p> <p><b>Wyniki i wnioski:</b> Analizowano skuteczność leków dopuszczonych przez FDA do stosowania w PHN: lidokainy w plastrach, kapsaicyny w kremie, gabapentyny, pregabaliny, a także innych leków, które nie uzyskały akceptacji FDA.</p> <p>Zastosowanie pregabaliny u pacjentów z PHN istotnie zmniejszyło nasilenie bólu (większa redukcja bólu przy wyższych dawkach pregabaliny: średnia intensywność bólu dla 150 mg/d PGB -0,88 (95% CI: -1,53; -0,23), dla 300 mg/d -1,07 (95% CI: -1,7; -0,45), dla 600 mg/d -1,79 (95% CI: -2,43; -1,15). Uzyskano także istotną poprawę w odniesieniu do zaburzeń snu.</p> <p>Plastry z 5% lidokainą zapewniają dłużej utrzymującą się redukcję nasilenia bólu w porównaniu z placebo. Lidokaina powodowała większą poprawę charakterystyki bólu w porównaniu z placebo; średnia różnica redukcji nasilenia bólu neuropatycznego wynosiła 7,6 (p&lt;0,043).</p> <p>Pacjenci stosujący 0,075% kaspaicynę w kremie osiągnęli jedynie niewielką redukcję nasilenia bólu (15-30%), co wymagało wielu aplikacji na dobę. Wysokie stężenie kaspaicyny (8%) również powodowało co najwyżej 30% redukcję nasilenia bólu (od ok. 6% do 30%), ale wymagało jednej aplikacji (60 min) na 3 miesiące.</p> <p>W przypadku stosowania gabapentyny w PHN różnica redukcji nasilenia bólu w porównaniu z placebo wynosiła od 11,5% (gabapentyna 1800 mg/d, p&lt;0,089) do 25,6% (gabapentyna 1800-3600 mg/d, p&lt;0,001).</p>

Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza kliniczna.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Edelsberg 2011<sup>11</sup></p> <p>Źródła finansowania: Pfizer Inc.</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności farmakoterapii stosowanych w neuralgii popółpaścowej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukiwane bazy (limit czasowy):</b> MEDLINE (1950-30 czerwca 2009), EMBASE (1974-30 czerwca 2009), Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p>Korzystano również z referencji odnalezionych badań oraz prac przeglądowych.</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli z PHN</p> <p><b>Interwencja:</b> 8 leków, w tym pregabalina 300 mg/d</p> <p><b>Komparator:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> redukcja bólu w skali NRS/VAS</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT</p> <p><b>Inne:</b> Do analizy włączono badania trwające ponad 4 tygodnie</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do analizy włączono 12 badań RCT dotyczących pregabaliny, gabapentyny, amitriptyliny, nortryptyliny, morfiny, kapsaicyny, tramadolu i diwalproeksu sodu. Wśród nich 3 badania dotyczyły zastosowania pregabaliny w PHN.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Wszystkie analizowane leki okazały się być skuteczniejsze niż placebo w redukcji nasilenia bólu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pregabalina WMD=22,39 (95% CI: 13,84; 31,23), 3 badania,</li> <li>- gabapentyna WMD=21,93 (95% CI: 14,62; 29,23), 2 badania,</li> <li>- amitriptylina WMD=42,42 (95% CI: 33,14; 51,70), 1 badanie,</li> <li>- nortryptylina WMD=17,43 (95% CI: 16,54; 18,33), 1 badanie,</li> <li>- morfina WMD=29,08 (95% CI: 27,59; 30,58), 1 badanie,</li> <li>- kapsaicyna WMD=16,72 (95% CI: 10,75; 23,87), 2 badania,</li> <li>- diwalproeks sodu WMD=38,75 (95% CI: 33,64; 43,86), 1 badanie.</li> </ul> <p>Wg autorów publikacji działania niepożądane opisywane w badaniach włączonych do analizy były raportowane chaotycznie i niekonsekwentnie. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w przypadku pregabaliny były: zawroty głowy (RR=2,46; 95% CI: 1,68; 3,60), senność (RR=3,18; 95% CI: 1,87; 5,41), suchość w ustach (RR=2,73; 95% CI: 1,12; 6,63) i ataksja (RR=11,70; 95% CI: 1,55; 88,54).</p> <p><b>Wnioski autorów:</b> Ze względu na ograniczenia analizy oraz niewystarczające dane, autorzy nie są w stanie wskazać najodpowiedniejszego leku we wskazaniu neuralgia popółpaścowa.</p>
<p>Moore 2009<sup>12</sup></p> <p>Przegląd Cochrane Collaboration</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo w leczeniu ostrego i chronicznego bólu u dorosłych oraz towarzyszących działań niepożądanych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit</b></p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli z ostrym bólem; z chronicznym lub neuropatycznym bólem, oraz chorobą zdiagnozowaną od przynajmniej 3 miesięcy</p> <p><b>Interwencja:</b> pregabalina 150-600 mg/d.</p> <p><b>Komparator:</b> placebo</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 25 badań RCT, w tym 5 dotyczących PHN.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> W populacji chorych na PHN <b>≥30% redukcję bólu</b> stwierdzono u 39% pacjentów z gr. PGB 150 mg/d i 17% z gr. placebo (RB*=2,3; 95% CI: 1,4; 3,8; NNT=4,6; 95% CI: 2,9; 11,0; 1 badanie, 180 pacjentów); 49% pacjentów z gr. PGB 300 mg/d i 24% z gr. placebo (RB=2,1; 95% CI: 1,5; 2,7; NNT= 4,0; 95% CI: 2,9; 6,5; 2 badania, 369 pacjentów); 62% pacjentów z gr. PGB 600 mg/d i 24% z gr. placebo (RB=2,5; 95% CI: 2,0; 3,2; NNT=2,7; 95% CI: 2,2; 3,4; 3 badania, 537 pacjentów).</p> <p>W populacji chorych na PHN <b>≥50% redukcję bólu</b> stwierdzono u 25% pacjentów z gr. PGB 150 mg/d i 11% z gr. placebo (RB=2,3; 95% CI: 1,6; 3,4; NNT=6,9; 95% CI:</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
	<p><b>czasowy):</b> MEDLINE, EMBA-SE, Cochrane CENTRAL (do maja 2009). Zidentyfikowano także dodatkowe badania z referencji odnalezionych publikacji oraz dostępnych on-line baz danych badań klinicznych</p>	<p><b>Punkty końcowe:</b> dla bólu chronicznego ocena intensywności oraz ulgi w bólu po 2 tyg., 4 tyg., 3 miesiącach</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT</p>	<p>4,8; 13,0; 3 badania, 527 pacjentów); 32% pacjentów z gr. PGB 300 mg/d i 13% z gr. placebo (RB=2,5; 95% CI: 1,9; 3,4; NNT= 5,1; 95% CI: 3,9; 7,4; 4 badania, 713 pacjentów); 41% pacjentów z gr. PGB 600 mg/d i 15% z gr. placebo (RB=2,7; 95% CI: 2,1; 3,5; NNT=3,9; 95% CI: 3,1; 5,1; 4 badania, 732 pacjentów).</p> <p>Dużą lub bardzo dużą poprawę ogólnego stanu zdrowia u chorych na PHN w skali PGIC stwierdzono u 27% pacjentów z gr. PGB 150 mg/d i 15% z gr. placebo (RB=1,8; 95% CI: 1,2; 2,8; NNT=8,4; 95% CI: 4,9; 30,0; 2 badania, 342 pacjentów); 32% pacjentów z gr. PGB 300 mg/d i 15% z gr. placebo (RB=2,2; 95% CI: 1,4; 3,3; NNT=5,8; 95% CI: 3,9; 12,0; 2 badania, 348 pacjentów); 37% pacjentów z gr. PGB 600 mg/d i 16% z gr. placebo (RB=2,3; 95% CI: 1,3; 3,9; NNT=4,9; 95% CI: 3,0; 12,0; 1 badanie, 183 pacjentów).</p> <p>Z powodu braku skuteczności leczenia z terapii zrezygnowało 8% osób z gr. PGB 150 mg/d i 13% z gr. placebo (RB=0,6; 95% CI: 0,3; 1,0; 3 badania, 527 pacjentów), 4% osób z gr. PGB 300 mg/d i 11% z gr. placebo (RB=0,4; 95% CI: 0,2; 0,7; NNTp=15,0; 95% CI: 9,0; 34,0; 4 badania, 713 pacjentów), 3% osób z gr. PGB 600 mg/d i 11% z gr. placebo (RB=0,3; 95% CI: 0,1; 0,5; NNTp=13,0; 95% CI: 9,0; 24,0; 4 badania, 732 pacjentów).</p> <p>Z powodu wystąpienia działań niepożądanych z leczenia zrezygnowało 9% osób z gr. PGB 150 mg/d i 7% z gr. placebo (RR=1,3; 95% CI: 0,7; 2,3; 3 badania, 527 pacjentów), 17% osób z gr. PGB 300 mg/d i 6% z gr. placebo (RR=2,7; 95% CI: 1,7; 4,3; NNH=9,3; 95% CI: 6,5; 16,0; 4 badania, 713 pacjentów), 19% osób z gr. PGB 600 mg/d i 5% z gr. placebo (RR=3,7; 95% CI: 2,3; 6,0; NNH=7,1; 95% CI: 5,3; 11,0; 4 badania 732 pacjentów).</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Pregabalina w dawkach 150, 300 i 600 mg/d jest skuteczna w leczeniu PHN. Wraz ze zwiększeniem dawki pregabaliny rośnie częstość występowania działań niepożądanych. Indywidualizacja leczenia (dostosowanie dobowej dawki) jest niezbędna do osiągnięcia maksymalnego efektu zdrowotnego oraz zminimalizowania efektów niepożądanych.</p>

Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza kliniczna.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
Hempenstall 2005 <sup>13</sup>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności oraz działań niepożądanych terapii przeciwbólowych stosowanych w leczeniu neuralgii popółpaścowej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> MEDLINE (1966-2004), EMBASE (1988-2004), CINAHL (1982-2002), PubMed (29 października 2004), Cochrane Library (2004), The Cochrane Controlled Trial Register (2004)</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli z neuralgią popółpaścową</p> <p><b>Interwencja:</b> leki stosowane w leczeniu PHN, w tym pregabalina 150-600 mg/d</p> <p><b>Komparator w badaniu PGB:</b> placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> redukcja bólu o 50%</p> <p><b>Metodyka badań:</b> RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 25 badań RCT włączonych do metaanalizy, z czego 2 dotyczące skuteczność pregabaliny w leczeniu PHN.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> Istnieją dowody potwierdzające skuteczność: pregabaliny, TCA, silnych opioidów, gabapentyny, tramadolu oraz stosowanej miejscowo lidokainy i kapsaicyny w leczeniu PHN.</p> <p>Wymienione leki okazały się być skuteczniejsze niż placebo w redukcji nasilenia bólu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pregabalina RB*=2,56 (95%CI: 1,8; 3,64), NNT= 4,93 (95% CI: 3,66; 7,56).</li> <li>- TCA: RB=4,07 (95% CI: 2,25; 7,34), NNT=2,64 (95% CI: 2,1; 3,54),</li> <li>- gabapentyna: RB=2,65 (95% CI: 1,9; 3,6), NNT=4,39 (3,34; 6,07),</li> <li>- opioidy: RB=3,89 (95% CI: 2,23; 6,67), NNT=2,67 (95% CI: 2,07; 3,77),</li> <li>- tramadol: RB=1,37 (95% CI: 1,04; 1,8), NNT=4,76 (95%CI: 2,61; 26,97),</li> <li>- lidokaina: RB=2,23 (95% CI: 1,45; 3,44), NNT=2 (95% CI: 1,43; 3,31),</li> <li>- kapsaicyna: RB=1,98 (95% CI: 1,33; 2,95), NNT=3,26 (95% CI: 2,26; 5,85),</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Zebrane dane potwierdzają skuteczność leczenia PHN przy użyciu pregabaliny w dawkach 150-600 mg/d.</p>

\*RB (ang. *relative benefit*) – korzyść względna, jest ilorazem prawdopodobieństwa wystąpienia danego korzystnego punktu końcowego w grupie eksperymentalnej i w grupie kontrolnej.

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

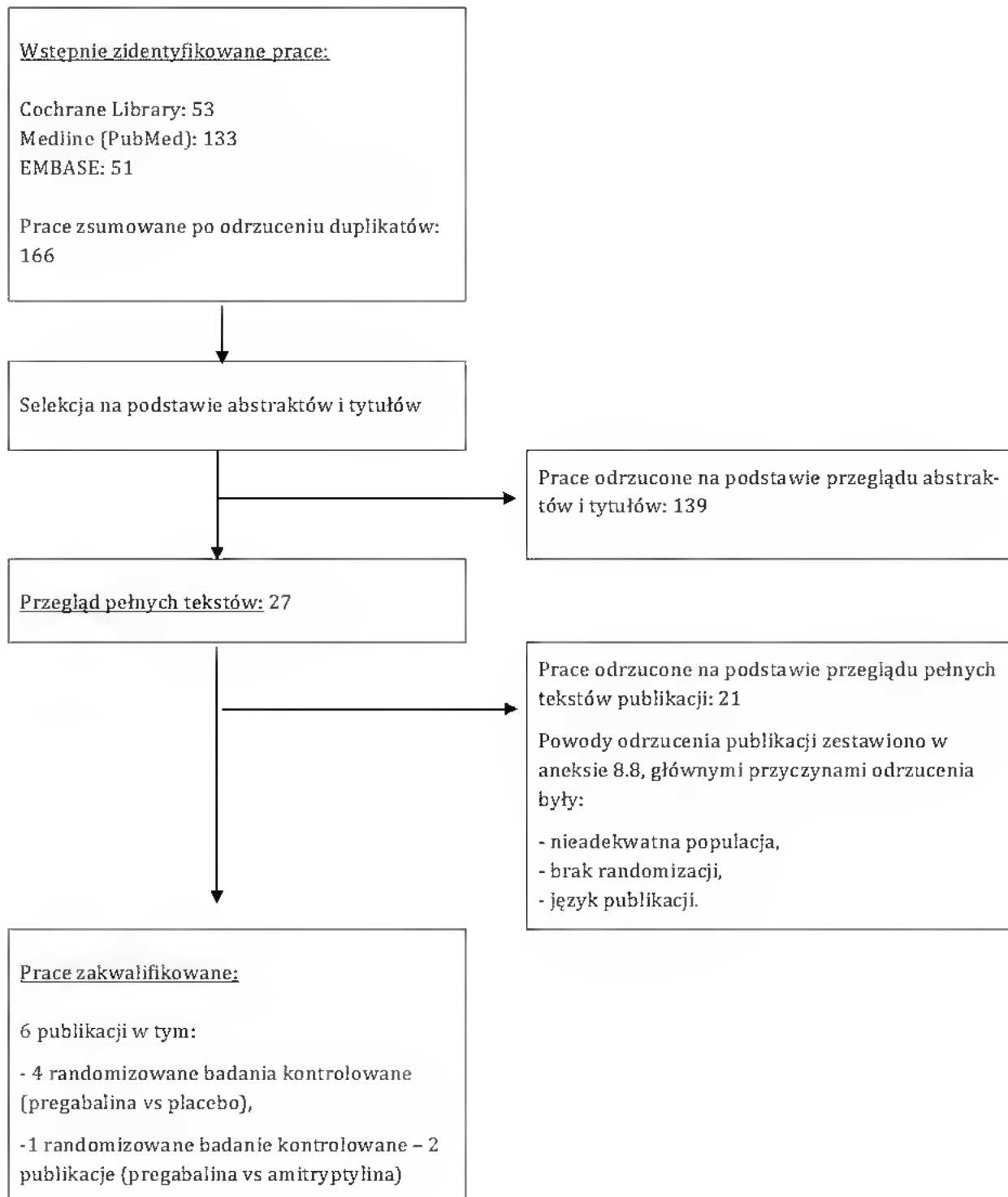
W wyniku systematycznego przeglądu 3 medycznych baz danych: Medline, Cochrane Library, Embase zidentyfikowano 166 prac, które oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do dalszej analizy wytypowano 27 prac, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z przeglądu. W wyniku oceny pełnych testów odrzucono 21 publikacji. Najczęstszym powodem wykluczenia była nieadekwatna populacja (brak oddzielnych wyników dla populacji z PHN), a także brak randomizacji i język publikacji inny niż angielski, niemiecki, francuski i polski. Odrzucone publikacje wraz z powodem odrzucenia zestawiono w aneksie 8.8.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 6 publikacji opisujących randomizowane badania kliniczne, w tym:

- 4 badania, w których porównywano pregabalinę z placebo (Dworkin 2003<sup>18</sup>, Sabatowski 2004<sup>19</sup>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki., Seventer 2006<sup>20</sup>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki., Stacey 2008<sup>21</sup>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.)
- 2 artykuły opisujące jedno badanie, w którym porównywano pregabalinę z amitryptyliną (Achar 2013<sup>16</sup>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki., Achar 2012<sup>17</sup>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.).

Listę badań pierwotnych włączonych do przeglądu zestawiono w aneksie 8.8. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pregabaliny w neuralgii popółpaścowej (diagram PRISMA<sup>14</sup>).



#### 4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do przeglądu systematycznego włączono 6 publikacji dotyczących randomizowanych badań klinicznych pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej (Tab. 5). Dwie zidentyfikowane publikacje (Achar 2012, Achar 2013) opisywały jedno badanie Achar 2012/2013, w którym porównywano pregabalinę z amitryptyliną, po odpowiednio 2 i 6 miesiącach terapii. Pozostałe 4 badania dotyczyły porównania pregabaliny z placebo (Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008).

Badanie porównujące pregabalinę z amitryptyliną zostało przeprowadzone jako badanie jednośrodkowe (Indie). Do badania włączono 50 pacjentów z PHN w wieku powyżej 40 lat. Badania, w których komparatorem było placebo miały charakter wielośrodkowy i wzięło w nich udział łącznie 1048 chorych powyżej 18 roku życia. Badania te różniły się okresem obserwacji, który wynosił od 4 do 13 tygodni.

We wszystkich badaniach pregabalinę podawano doustnie, a jej dawkowanie było zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Lyrica<sup>15</sup> i mieściło się w zakresie 150-600 mg/d.

Badanie porównujące pregabalinę z amitryptyliną zostało przeprowadzone metodą próby otwartej, natomiast pozostałe badania metodą podwójnie ślepej próby.



**Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej.**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Achar 2012/2013 <sup>16,17</sup>	Jednoośrodkowe, Indie	50	6 miesięcy	Pacjenci ≥ 40 roku życia z neuralgią popółpaścową	Pregabalina; początkowo dawka 75 mg/d, 5 dnia zwiększona do 75 mg BID (150 mg/d); w południe oraz wieczorem (25)	Amitryptylina; początkowo dawka 10 mg/d, 5 dnia zwiększona do 25 mg/d; wieczorem (25)	po 8 tygodniach badania: 4 w gr. z amitryptyliną (16%); 3 w gr. z PGB (12%) b.d. po 6 miesiącach badania	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą próby otwartej
Dworkin 2003 <sup>18</sup>	Wieloośrodkowe (29)	173	7-dniowa faza wstępna; 8-tyg. faza randomizowana	Dorośli z neuralgią popółpaścową	Pregabalina; Wszyscy pacjenci przez pierwsze 3 dni otrzymywali 50 mg pregabaliny TID, przez kolejne 4 dni 100 mg TID; w 2 tyg. badania w przypadku pacjentów o wysokim klirensie kreatyniny (> 60 ml/min) zwiększono dawkę do 200 mg TID, u pozostałych pacjentów kontynuowano	Placebo (84)	10 w gr. placebo (11,9%); 31 w gr. z PGB (34,8%);	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
					podawanie 100 mg TID; 100 mg TID (300 mg/d) (30); 200 mg TID (600 mg/d) (59)			
Sabatowski 2004 <sup>19</sup>	Wieloośrodkowe (53), Europa, Australia	238	1-tyg. faza wstępna; 8-tyg. faza randomizowana	Dorośli z neuralgią popółpaścową	Pregabalina; 50 mg TID (150 mg/d) (81); 100 mg TID (300 mg/d) (76)	Placebo (81)	20 w gr. placebo (24,7%); 10 w gr. z PGB 50 mg TID (12,3%); 16 w gr. z PGB 100 mg TID (21,1%)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
Seventer 2006 <sup>20</sup>	Wieloośrodkowe (76), międzynarodowe	368	1-tyg. faza wstępna; 13-tyg. faza randomizowana	Dorośli z neuralgią popółpaścową	Pregabalina; 75 mg BID (150 mg/d) (87); 150 mg BID (300 mg/d) (98); 600 mg/d (90) – pacjenci z klirensiem kreatyniny >60 ml/min otrzymywali 300 mg pregabaliny BID, a z klirensiem >30 i ≤60 ml/min 150 mg prega-	Placebo (93)	34 w gr. placebo (36,6%); 26 w gr. z PGB 75 mg BID (29,9%); 36 w gr. z PGB 150 mg BID (36,7%); 34 w gr. z PGB 150/300 mg BID (36,6%)	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; Faza III

Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza kliniczna.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
					baliny BID, co zapewniało taką samą ekspozycję na lek jak dawka 600 mg/d (dawkowanie oparte na modelowaniu farmakokinetycznym)			
Stacey 2008 <sup>21</sup>	Wieloośrodkowe (42), USA, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wielka Brytania	269	1-tyg. faza wstępna; 4-tyg. faza randomizowana	Dorośli z neuralgią popółpaścową	Pregabalina; Zmienna dawka 150-600 mg/d (91) – pacjenci otrzymywali dawkę 150 mg/d przez pierwsze 3 dni leczenia, do końca 2 tyg. leczenia dawka mogła być zwiększona do 600 mg/d w zależności od stopnia redukcji bólu; 300 mg/d (88)	Placebo (90)	15 w gr. placebo (16,7%); 5 w gr. z PGB 150-600 mg/d (5,5%); 18 w gr. z PGB 300 mg/d (20,5%);	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby

TID – trzy razy dziennie;

BID – dwa razy dziennie;

PGB - pregabalina

#### 4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie badania były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Badanie Achar 2012/2013 uzyskało 2 punkty w skali Jadad. Obniżona ocena wynika z braku zaślepienia w badaniu i zastosowania metody próby otwartej oraz mało klarownego opisu metody randomizacji. Badania, w których komparatorem było placebo uzyskały od 3 do 5 punktów w skali Jadad. Niższe oceny wynikały z braku opisu metody randomizacji i/lub zaślepienia.

We wszystkich badaniach, w których komparatorem było placebo grupy w momencie randomizacji nie różniły się między sobą. W badaniu pregabaliny i amitryptyliny populacje różniły się rozkładem płci (64% mężczyzn, 36% kobiet).

W większości badań główną analizą skuteczności była analiza ITT. W badaniu Seventer 2006 zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, a w badaniu Sabatowski 2004 oraz Achar 2012/2013 dodatkowo analizę PP.

Cztery spośród zakwalifikowanych badań były sponsorowane przez firmę Pfizer Inc. (Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008).

Szczegółową ocenę wiarygodności badań przedstawiono w Tab. 6.

**Tab. 6. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.**

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Achar 2012/2013	opis randomizacji nie jest klarowny	1	0	1	2	Nie	IIA	Superiority	PP, ITT	-
Dworkin 2003	randomizacja blokowa	2	2	1	5	Tak	IIA	Superiority	ITT	Pfizer Inc.
Sabatowski 2004	randomizacja blokowa z komputerowo wygenerowanym kodem	2	2	1	5	Tak	IIA	Superiority	ITT/PP	Pfizer Inc.
Seventer 2006	randomizacja ze stratyfikacją w grupie pregabaliny 600 mg/d ze względu na klirens kreatyniny	1	1	1	3	Tak	IIA	Superiority	zmodyfikowana ITT (randomizowani pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku i mieli przynajmniej jeden wynik)	Pfizer Inc.
Stacey 2008	b.d.	1	2	1	4	Tak	IIA	Superiority	ITT	Pfizer Inc.

### 4.2.3 Opis populacji

Do badania, w którym komparatorem dla pregabaliny była amitryptylina kwalifikowano chorych powyżej 40 roku życia ze zdiagnozowaną neuralgią popółpaścową (średnia wieku w badaniu wynosiła ok. 55 lat). Do pozostałych badań włączonych do analizy kwalifikowano chorych powyżej 18 roku życia, przy czym średnia wieku w poszczególnych grupach w badaniach wynosiła od 65,6 do 73,2 lat. W badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008 kryterium włączenia była także intensywność bólu 40/100 mm mierzona w skali VAS w fazie wstępnej badania oraz średnia punktacja bólu 4/11 mierzona przez kolejne 4 dni w tygodniu poprzedzającym randomizację w skali NRS. Dokładny opis kryteriów włączenia i wykluczenia przedstawiono w Tab. 7.

Zdecydowaną większość pacjentów w przeprowadzonych badaniach stanowili dorośli rasy białej (Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008; b.d. dla Achar 2012/2013). W badaniu porównującym pregabalinę z amitryptyliną rozkład płci w populacji nie był równomierny – znaczna przewaga mężczyzn nad kobietami (64% vs. 36%). W badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004 i Seventer 2006 odnotowano niewielką przewagę liczebności kobiet nad mężczyznami. Początkowa średnia punktacja bólu w badaniach, w których komparatorem było placebo była podobna i wynosiła średnio 6,6 pkt. Średni czas trwania PHN u tych pacjentów wahał się w poszczególnych grupach od 25,2 do 48,2 miesięcy.

W badaniach, w których komparatorem dla pregabaliny było placebo, duży odsetek osób przyjmował leki konkurencyjne:

- Dworkin 2003 - 68% pacjentów (118 osób), w tym najczęściej kwas acetylosalicylowy (32%) i paracetamol (14%);
- Sabatowski 2004 – paracetamol (26%), amitryptylinę (16%), tramadol (14%), kwas acetylosalicylowy (14%);
- Seventer 2006 - 53% pacjentów, głównie paracetamol (23%), amitryptylinę (12%) i tramadol (6%);
- Stacey 2008 – gabapentynę (36%), kwas acetylosalicylowy (23%), paracetamol (14%), tramadol (13 %).

Szczegółową charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do badań przedstawiono w Tab. 8.

**Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Achar 2012/2013	<p>Pacjenci powyżej 40 r.ż.;</p> <p>PHN trwająca dłużej niż 1 miesiąc;</p> <p>ból przynajmniej o umiarkowanym nasileniu;</p>	<p>Stwierdzone choroby serca; epilepsja; ciężka depresja z tendencją do samobójstwa; uszkodzenie mózgu spowodowane udarem lub urazem głowy; inne poważne dolegliwości bólowe</p>
Dworkin 2003	<p>Dorośli z PHN (definiowana jako ból utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące od wyleczenia zmian skórnych);</p> <p>intensywność bólu w skali VAS w oparciu o kwestionariusz SF-MPQ co najmniej 40/100 mm na początku leczenia; w tygodniu poprzedzającym randomizację średnia intensywność bólu mierzona przez kolejne 4 dni min. 4/11 punktów w skali NRS;</p> <p>do badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy przyjmowali: nienarkotyczne leki przeciwbólowe, paracetamol (max. 4g/d), NLPZ, aspirynę, antydepresanty, SSRI, jeśli podawanie było stałe przez przynajmniej 30 dni przed przystąpieniem do badania i pozostało stałe do zakończenia leczenia;</p> <p>negatywny wynik testu ciążyowego, przyjmowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>normalny wynik RTG w ciągu ostatnich 2 lat</p>	<p>Wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne lub neurologiczne PHN;</p> <p>pacjenci, którzy nie odpowiadali na leczenie gabapentyną w dawce <math>\geq 1200</math> mg/d;</p> <p>klirens kreatyniny <math>\leq 30</math> ml/min; liczba leukocytów <math>&lt; 2500/\text{mm}^3</math>; liczba neutrofilii <math>&lt; 1500/\text{mm}^3</math>; liczba płytek krwi <math>&lt; 100 \times 10^3/\text{mm}^3</math>;</p> <p>uczestnictwo w innych badaniach klinicznych pregabaliny lub innych leków 30 dni przed skriningiem;</p> <p>przyjmowanie niedozwolonych leków: benzodiazepiny, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, podawane doustnie steroidy, leki stosowane miejscowo w PHN, leki przeciwdrgawkowe, gabapentyna, jeżeli nie zastosowano 7-dniowego czasu wypłukiwania leków przed włączeniem do badania;</p> <p>leki miejscowo znieczulające lub sterydy we wstrzyknięciu w ciągu miesiąca od początku badania;</p> <p>inne poważne dolegliwości bólowe;</p> <p>ciąża, karmienie piersią</p>
Sabatowski 2004	<p>Dorośli z bólem utrzymującym się ponad 6 miesięcy od wyleczenia półpaścowych zmian skórnych;</p> <p>intensywność bólu w skali VAS wyznaczona w oparciu o formularz SF-MPQ co najmniej 40/100 mm w fazie wstępnej i przy randomizacji; w tygodniu poprzedzającym randomizację średnia intensywność bólu mierzona co najmniej 4 razy min. 4/11 punktów w skali NRS;</p> <p>kobiety w wieku postmenopauzalnym lub poddane chirurgicznemu zabiegowi sterylizacji lub stosujące odpowiednie metody antykoncepcji;</p> <p>dozwolone stosowanie acetaminofenu (do 3 g/d), NLPZ, opioidów, nieopiodowych leków przeciwbólowych, antydepresantów w stałych dawkach</p>	<p>Wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne lub neurologiczne PHN;</p> <p>pacjenci, którzy nie odpowiadali na leczenie gabapentyną w dawce <math>\geq 1200</math> mg/d;</p> <p>pacjenci z chorobami skóry i innymi poważnymi dolegliwościami bólowymi;</p> <p>klirens kreatyniny <math>\leq 30</math> ml/min;</p> <p>przyjmowanie benzodiazepin, leków przeciwdrgawkowych, jeżeli nie zostały odstawione przynajmniej 14 dni przed fazą wstępną</p> <p>ciąża, karmienie piersią;</p> <p>pacjenci, u których wykryto aktywne procesy nowotworowe; pacjenci z klinicznie istotnymi chorobami hematologicznymi, sercowo-naczyniowymi, chorobami wątroby, układu oddechowego;</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Seventer 2006	<p>Dorośli z bólem utrzymującym się ponad 3 miesiące od wyleczenia półpaścowych zmian skórnych;</p> <p>intensywność bólu w skali VAS co najmniej 40/100 mm w fazie wstępnej i przy randomizacji; w tygodniu poprzedzającym randomizację średnia intensywność bólu mierzona co najmniej 4 razy min. 4/11 punktów;</p> <p>do badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy przyjmowali stałe dawki nienarkotycznych leków przeciwbólowych, noramidopyriny, paracetamolu, opioidów, leków przeciwzapalnych i antydepresyjnych przynajmniej 30 dni przed włączeniem do badania</p>	<p>Klirens kreatyniny <math>\leq 30</math> ml/min; liczba leukocytów <math>&lt; 2500/\text{mm}^3</math>; liczba neutrofilii <math>&lt; 1500/\text{mm}^3</math>; liczba płytek krwi <math>&lt; 100 \times 10^3/\text{mm}^3</math>;</p> <p>wcześniejsze chirurgiczne leczenie PHN;</p> <p>inne poważne dolegliwości bólowe lub skórne w obrębie dermatomów zajętych półpaścem;</p> <p>przyjmowanie niedozwolonych leków: benzodiazepin, leków zwiotczających mięśnie szkieletowe, steroidów, kapsaicyny, meksyletyny, dekstrometorfanu, amantadyny, kwasu alfaliponowego, hydroksychlorochiny, tiorydazyny, deferoksaminy, leków przeciwdrgawkowych (karbamazepina, klonazepam, fenytoina, kwas walproinowy, lamotrygina, topiramata, wigabatryna, gabapentyna), jeżeli nie zostały odstawione przynajmniej 7 dni przed fazą wstępną;</p> <p>uczestnictwo w innych badaniach klinicznych pregabaliny lub innych leków 30 dni przed włączeniem do badania;</p> <p>stwierdzony proces nowotworowy w ciągu 2 ostatnich lat (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego);</p> <p>klinicznie istotne choroby: hematologiczne, wątroby, układu oddechowego, psychologiczne, sercowo-naczyniowe;</p> <p>nieprawidłowe EKG;</p> <p>chroniczne WZW B lub C; WZW B lub C zdiagnozowane w ciągu ostatnich 3 miesięcy, infekcja HIV;</p> <p>zaburzenia odporności;</p> <p>uzależnienie od alkoholu lub leków w ciągu ostatnich 2 lat</p>
Stacey 2008	<p>Dorośli z PHN (definiowana jako ból utrzymujący się przez co najmniej 3 miesiące od wyleczenia półpaścowych zmian skórnych);</p> <p>intensywność bólu w skali VAS wyznaczona w oparciu o formularz SF-MPQ co najmniej 40/100 mm w fazie wstępnej i przy randomizacji; w tygodniu poprzedzającym randomizację średnia intensywność bólu mierzona co najmniej 4 razy min. 4/11 punktów;</p> <p>do badania mogli zostać włączeni pacjenci, którzy przyjmowali stałą dawkę towarzyszących leków przeciwbólowych przynajmniej 30 dni przed włączeniem do badania;</p> <p>negatywny wynik testu ciążowego, przyjmowanie antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym;</p>	<p>Inne poważne dolegliwości bólowe;</p> <p>wcześniejsze neurologiczne lub neurochirurgiczne leczenie PHN;</p> <p>klirens kreatyniny <math>\leq 60</math> ml/min;</p> <p>towarzyszące terapie przeciwbólowe: gabapentyna, oksykodon, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, potencjalne retinotoksyny, akupunktura, miejscowe anestetyki, blokiowanie nerwów;</p> <p>ciąża, karmienie piersią</p>



Tab. 8. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania.

Badanie		Achar 2012/2013		Dworkin 2003		Sabatowski 2004			Seventer 2006				Stacey 2008		
Interwencja		Pregabali- na 150 mg/d	Amitrypty- lina	Pregabali- na 300- 600 mg/d	Placebo	Pregabali- na 150 mg/d	Pregabali- na 300 mg/d	Placebo	Pregabali- na 150 mg/d	Pregabali- na 300 mg/d	Pregabali- na 600 mg/d	Place- bo	Pregabali- na 150- 600 mg/d	Pregabali- na 300 mg/d	Place- bo
Wiek		55,4 (95% CI: 51,6; 59,2)	54,4 (95% CI: 50,6; 58,2)	72,4 (SD 10,5)	70,5 (SD 11,3)	71,3 (SD 10,1); od 43 do 88	71,9 (SD 10,3); od 32 do 90	73,2 (SD 10,3); od 36 do 96	70,5 (SD 9,3); od 38 do 88	70,7 (SD 11,9); od 18 do 92	70,7 (SD 10,6); od 38 do 90	70,9 (SD 10,4); od 42 do 89	68,6 (40- 84)	67,9 (40- 86)	65,6 (40-93)
Rasa, N (%)	Biała	-	-	82 (92,1)	82 (97,6)	79 (98)	76 (100)	81 (100)	86 (98,9)	98(100)	88 (97,8)	92 (98,9)	84 (92,3)	86 (97,7)	86 (95,6)
	Hiszpańska			6 (6,7)	1 (1,2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Azjatycka			1 (1,1)	1 (1,2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Czarna			-	-	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	-	-	-
	Inna			-	-	-	-	-	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)	1 (1,1)	7 (7,7)	2 (2,3)	4 (4,4)
Płeć, N (%)	Męska	16 (64)	16 (64)	37 (41,6)	44 (52,4)	39 (48)	31 (41)	37 (46)	36 (41,4)	54 (55,1)	38 (42,2)	40 (43)	50 (54,9)	49 (55,7)	51 (56,7)
	Żeńska	9 (36)	9 (36)	52 (58,4)	40 (47,6)	42 (52)	45 (59)	44 (54)	51 (58,6)	44 (44,9)	52 (57,8)	53 (57)	41 (45,1)	39 (44,3)	39 (43,3)
Waga (kg)		-	-	74,8 (SD 13,4)*	79,8 (SD 16,7)	-	-	-	72,27 (SD 14,72)	73,72 (SD 14,07)	72,71 (SD 14,72)	73,03 (SD 15,95)	-	-	-
Zajęte der- matomy, N (%)	Piersiowy	10 (40)	17 (68)	42 (47,2)	41 (48,8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Nerwu trójdziel- nego	6 (24)	2 (8)	18 (20,2)	22 (26,2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Szyjny	7 (28)	5 (20)	9 (10,1)	6 (7,1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Lędźwiowy	2 (8)	1 (4)	16 (18,0)	11 (13,1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Krzyżowy	-	-	4 (4,5)	4 (4,8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Objawy prodromal-	Tak	15 (60)	18 (72)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Badanie		Achar 2012/2013		Dworkin 2003		Sabatowski 2004			Seventer 2006				Stacey 2008		
Interwencja		Pregabali- na 150 mg/d	Amitrypty- lina	Pregabali- na 300- 600 mg/d	Placebo	Pregabali- na 150 mg/d	Pregabali- na 300 mg/d	Placebo	Pregabali- na 150 mg/d	Pregabali- na 300 mg/d	Pregabali- na 600 mg/d	Place- bo	Pregabali- na 150- 600 mg/d	Pregabali- na 300 mg/d	Place- bo
ne, N (%)	Nie	10 (40)	7 (28)												
Natężenie PHN, N (%)	3 (średnie)	20 (80)	23 (92)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4 (duże)	5 (20)	2 (8)												
Natężenie ból, N (%)	3 (średnie)	3 (12)	4 (16)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4 (duże)	18 (72)	19 (76)												
	5 (bardzo duże)	4 (16)	2 (8)												
Klirens kreatyniny ml/min	szacowany (SD)	-	-	72,9 (27,5)	80,3 (27,3)	62,9 (20,3)	58,9 (21,0)	60,5 (18,5)	74,34 (21,13)	75,33 (26,26)	76,34 (25,90)	76,80 (31,68)	-	-	-
	niski (>30, ≤60 ml/min), N (%)			30 (33,7)	25 (29,8)	-	-	-	26 (29,9)	33 (33,7)	26 (28,9)	31 (33,3)			
	normalny (>60 ml/min), N (%)			59 (66,3)	59 (70,2)				61 (70,1)	65 (66,3)	64 (71,1)	62 (66,7)			
Czas trwania PHN, miesiące		-	-	33,3 (SD 35,4)	34,4 (SD 36,7)	40,9 (SD 41,8)	40,7 (SD 42,1)	44,8 (SD 46,3)	36,3 (SD 43,1)	48,2 (SD 53,1)	34,1 (SD 37,3)	43,3 (SD 44,8)	28,8 (3,6- 187,2)	37,2 (2,4- 486)	25,2 (3,6- 129,6)
Początkowe średnia punktacja ból (SD)		-	-	6,3 (1,4)	6,4 (1,5)	6,9 (1,7)	7,0 (1,6)	6,6 (1,6)	6,44 (1,58)	6,72 (1,41)	6,65 (1,44)	6,85 (1,49)	6,5 (1,4)	6,4 (1,5)	6,5 (1,5)
Pacjenci z alodynią w fazie wstępnej, N (%)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90 (98,9)	81 (92)	83 (92,2)
Pacjenci z alodynią ≥40mm, N (%)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	62 (68,1)	60 (68,2)	61 (67,8)
Początkowa średnia punktacja zaburzeń snu (SD)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,4 (2,2)	4,6 (2,3)	4,6 (2,5)

Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza kliniczna.

Badanie	Achar 2012/2013		Dworkin 2003		Sabatowski 2004			Seventer 2006				Stacey 2008		
Interwencja	Pregabali- na 150 mg/d	Amitrypty- lina	Pregabali- na 300- 600 mg/d	Placebo	Pregabali- na 150 mg/d	Pregabali- na 300 mg/d	Placebo	Pregabali- na 150 mg/d	Pregabali- na 300 mg/d	Pregabali- na 600 mg/d	Place- bo	Pregabali- na 150- 600 mg/d	Pregabali- na 300 mg/d	Place- bo
Początkowy wynik VAS alody- nia (SD)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50,1 (29,3)	49,2 (29,2)	52,0 (30,8)
Leki towa- rzyszające, N (%)	przeciwbólowe**	-	-	-	46 (57)	42 (55)	31 (38)	-	-	-	-	-	-	-
	przeciwzapal- ne***	-	-	-	21 (26)	17 (22)	12 (15)	-	-	-	-	-	-	-
	antydepresyj- ne****	-	-	-	17 (21)	22 (29)	18 (22)	-	-	-	-	-	-	-
Wcześniej stosowane leczenie N (%)	gabapentyna	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28 (30,8)	32 (36,4)	37 (41,1)
	kwasy acetylosali- cylowy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20 (22,0)	18 (20,5)	25 (27,8)
	paracetamol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10 (11,0)	12 (13,6)	15 (16,7)
	tramadol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14 (15,4)	10 (11,4)	11 (12,2)

\*N=88

\*\*paracetamol, kodeina, lidokaina, morfina, oksykodon, panadeina (paracetamol+kodeina), tramadol

\*\*\*aspiryna, celekoksyb, ibuprofen, naproksen

\*\*\*\*amitryptylina, citalopram, klomipramina, fluoksetyna, imipramina, nortryptylina, paroksetyna, sertralina

#### 4.2.4 Opis punktów końcowych

We wszystkich badaniach zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego pierwszorzędowym punktem końcowym było tygodniowe i/lub dobowe natężenie bólu u pacjentów na końcu badania. Dodatkowo oceniano procentową redukcję nasilenia bólu.

We wszystkich badaniach, w których komparatorem było placebo jako drugorzędowe punkty końcowe analizowano wpływ bólu na sen oraz ogólny stan zdrowia i jego poprawę u pacjentów. W badaniu Stacey 2008 oceniano także występowanie alodynii w badanej populacji. W Tab. 9 ujęto metody, które stosowano przy pomiarach punktów końcowych, a w Tab. 10 istotne kliniczne punkty końcowe pierwszo- i drugorzędowe przyjęte w poszczególnych badaniach.

**Tab. 9 Metody pomiaru punktów końcowych określonych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.**

Metoda pomiaru punktu końcowego	Definicja
NRS - numeryczna skala oceny bólu (ang. <i>numeric rating scale</i> ) <sup>18</sup>	11-punktowa numeryczna skala – zawiera 11 stopni nasilenia bólu – od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 najgorszy wyobrażalny ból.
VAS - skala wzrokowo-analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i> ) <sup>19</sup>	Skala wzrokowo-analogowa umożliwiająca określenie nasilenia bólu. Ma postać linijki o długości 100 mm, na której pacjent wskazuje wartość odpowiadającą nasileniu bólu.
Kwestionariusz SF-MPQ (ang. <i>Short Form McGill Pain Questionnaire</i> ) <sup>18</sup>	Kwestionariusz składa się z 3 części: Charakterystyki bólu – sumaryczna punktacja oceniająca ból sensoryczny dla 11 określeń: „pulsujący”, „strzelający”, „kłujący”, „ostry”, „skurczowy”, „gryzący”, „gorący/palący”, „swędzący”, „ciężki”, „rozsadzający”, „pojawiający się przy dotknięciu chorego miejsca”; sumaryczna punktacja oceniająca ból afektywny dla 4 określeń: „wyczerpujący/męczący”, „powodujący mdłości”, „straszliwy”, „bezlitosny/okrutny”. Określeniom przyznaje się od 0 do 3 punktów (0=brak, 1=łagodny, 2=średni, 3=ciężki), a następnie sumuje się wyniki. Oceny natężenia bólu w skali VAS. Oceny obecnego natężenia bólu (PPI) w 6 punktowej skali: 0=brak, 1=łagodny, 2=wywołujący dyskomfort, 3=dręczący, 4=straszny, 5=nieznośny/rozpaczliwy.
Dobowa punktacja zaburzeń snu <sup>18</sup>	Określa stopień, w jakim ból wpływa na sen w 11-stopniowej skali numerycznej (0=nie wpływa na sen, 10=całkowicie zaburza sen).
Skala snu MOS (ang. <i>Medical Outcomes Study</i> ) <sup>18</sup>	Kwestionariusz, który określa kluczowe aspekty snu. Zawiera 12 pytań, na które odpowiada pacjent. Im wyższy uzyskany wynik, tym gorsza jakość snu. Pacjent może uzyskać od 12 do 71 punktów.
Kwestionariusz SF-36 (ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> ) <sup>19</sup>	Skala składa się z 36 pytań. Analizie poddawany jest stan zdrowia pacjenta w 8 domenach: sprawność fizyczna, fizyczne ograniczenia, funkcjonowanie społeczne, ból fizyczny, zdrowie psychiczne, ograniczenia emocjonalne, witalność, ogólna percepcja zdrowia. Dla każdej domeny wyższe wyniki odpowiadają lepszej jakości życia.

Metoda pomiaru punktu końcowego	Definicja
Skala POMS (ang. <i>The Profile of Mood States</i> ) <sup>18</sup>	Skala opisująca samopoczucie pacjenta. Składa się z 64 określeń, które oceniane są przez respondenta w 5-punktowej skali (0=nie dotyczy, 4=zdecydowanie tak). Wyniki POMS przedstawione są w postaci 6 skal: napięcie-lęk, depresja-przygnębienie, gniew-wrogość, wigor-aktywność, zmęczenie-znużenie, zakłopotanie-zmieszanie. Niższe wyniki odzwierciedlają lepsze samopoczucie, z wyjątkiem skali wigor-aktywność.
Skala PGIC (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i> ) <sup>18</sup>	7-punktowa skala oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia – określana przez pacjenta (1=bardzo duża poprawa, 2=duża poprawa, 3=minimalna poprawa, 4=brak zmian, 5=minimalne pogorszenie, 6=duże pogorszenie, 7=bardzo duże pogorszenie).
CGIC (ang. <i>Clinical Global Impression of Change</i> ) <b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>	7-punktowa skala oceny ogólnego wrażenia zmiany stanu – określana przez lekarza na tej samej zasadzie, co PGIC.
Skala oceny depresji Zunga <sup>19</sup>	Skala oceniająca fizyczne i psychologiczne objawy depresji. Składa się z 20 określeń dotyczących uczuć i stanu psychologicznego – pacjent określa jak często wymienione określenia odnoszą się do jego samopoczucia. Pacjent może uzyskać od 20 do 80 punktów: 20-44 – brak objawów depresji, 45-59 – łagodna depresja, 60-69 – umiarkowana depresja; >70 – ciężka depresja.

Tab. 10. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Achar2012/2013	Brak rozróżnienia punktów pierwszo- i drugorzędowych. – Natężenie bólu Oceniane w skali VAS oraz skali nominalnej z zastosowaniem określeń: "brak bólu", "łagodny" (obecny, ale nie uciążliwy), "średni" (uciążliwy, nieprzyjemny), "silny" (nie do zniesienia), "bardzo silny" (wymagający leżenia w łóżku). – Redukcja nasilenia bólu Oceniana w skali słownej, poprzez określenie przez pacjenta o ile procent zmalało natężenie bólu (0-100%). Jako satysfakcjonującą poprawę uznawano wynik 50%, 75%, 80%, 90%, 100%, odpowiednio po 1, 2, 2, 4 i 6 miesiącach terapii.	

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Dworkin 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redukcja nasilenia bólu</li> </ul> <p>Oceniana codziennie w 11-punktowej skali NRS .</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Natężenie i charakterystyka bólu</li> </ul> <p>Oceniane z wykorzystaniem kwestionariusza SF-MPQ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zaburzenia snu</li> </ul> <p>Określane codziennie za pomocą punktacji zaburzeń snu oraz przy randomizacji i w czasie ostatniej wizyty w skali snu MOS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jakość życia</li> </ul> <p>Oceniana przy pomocy kwestionariusza SF-36.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poprawa ogólnego stanu zdrowia</li> </ul> <p>Oceniana wg skali PGIC oraz CGIC.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poprawa samopoczucia</li> </ul> <p>Oceniania wg skali POMS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Działania niepożądane</li> </ul>
Sabatowski 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Średnie natężenie bólu na końcu terapii</li> </ul> <p>Średnia końcowa punktacja bólu z ostatnich 7 dni przyjmowania leku i jednego dnia po zakończeniu terapii, w skali NRS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zaburzenia snu</li> </ul> <p>Określane co tydzień oraz w dniu ostatniej wizyty za pomocą punktacji zaburzeń snu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poprawa ogólnego stanu zdrowia</li> </ul> <p>Oceniana wg skali PGIC i CGIC.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jakość życia</li> </ul> <p>Oceniana przy pomocy kwestionariusza SF-36.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Depresja</li> </ul> <p>Diagnoza depresji i stanów depresyjnych za pomocą skali oceniającej depresję Zungga.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Natężenie bólu</li> </ul> <p>Oceniane w skali VAS w oparciu o formularz SF-MPQ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Działania niepożądane</li> </ul>
Seventer 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Średnie natężenie bólu na końcu terapii</li> </ul> <p>Średnia końcowa punktacja bólu z ostatnich 7 dni przyjmowania leku i jednego dnia po zakończeniu terapii, w skali NRS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redukcja nasilenia bólu</li> </ul> <p>Proporcje pacjentów, którzy uzyskali <math>\geq 50\%</math> i <math>\geq 30\%</math> ulgę w bólu w średniej punktacji bólu w porównaniu z wynikiem w fazie wstępnej badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Średnie tygodniowe natężenie bólu</li> </ul> <p>Średnia tygodniowa punktacja bólu w skali NRS.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zaburzenia snu</li> </ul> <p>Określane co tydzień oraz w dniu ostatniej wizyty za pomocą punktacji zaburzeń snu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poprawa ogólnego stanu zdrowia</li> </ul> <p>Oceniana wg skali PGIC.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Działania niepożądane</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Stacey 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redukcja nasilenia bólu</li> </ul> <p>Określane codziennie za pomocą skali NRS, a także w 1, 6 i 12 godzinie po podaniu pierwszej dawki leku, pierwszego dnia badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zaburzenia snu</li> </ul> <p>Określany codziennie po przebudzeniu za pomocą punktacji zaburzeń snu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Poprawa ogólnego stanu zdrowia</li> </ul> <p>Oceniane wg skali PGIC w 4 tygodniu badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Natężenie bólu</li> </ul> <p>Oceniane w skali VAS w oparciu o formularz SF-MPQ w fazie wstępnej oraz 1 i 4 tygodniu badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niepokój</li> </ul> <p>Oceniany w skali VAS w 1 i 4 tygodniu badania jako miara niepokoju towarzyszącego pacjentowi przez cały tydzień.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ałodynia</li> </ul> <p>Określana poprzez dotknięcie piankowym pędzlem zdrowego obszaru skóry oraz obszaru z najsilniejszym bólem spowodowanym PHN. Pacjent oceniał intensywność bólu w skali VAS w fazie wstępnej, 1. i 4. tygodniu badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Działania niepożądane</li> </ul>

#### 4.2.5 Skuteczność pregabaliny w porównaniu z placebo

W celu porównania skuteczności pregabaliny z placebo analizowano łącznie dane dla wszystkich dawek pregabaliny zastosowanych w badaniach. W przypadku, gdy dostępne były dane dla dawek 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d przeprowadzano dodatkową metaanalizę dla poszczególnych dawek w porównaniu z placebo.

##### 4.2.5.1 Natężenie bólu w skali NRS

Średnie natężenie bólu na końcu terapii oceniane było w 11-punktowej skali NRS (0=brak bólu, 10=najgorszy wyobrażalny ból) w badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004 i Seventer 2006. Łączna analiza danych dla 3 badań wykazała, iż pacjenci leczeni pregabaliną osiągnęli mniejsze średnie natężenie bólu na końcu terapii o średnio 1,4 punktu (95% CI: -1,72; -1,07;  $p < 0,001$ ; Tab. 11; Ryc. 2) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo.

Metaanalizy danych dla poszczególnych dawek pregabaliny (150 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d) wykazały, że pacjenci z tych grup mieli mniejsze średnie natężenie bólu na końcu terapii o odpowiednio 1,05 punktu (95% CI: -1,49; -0,60;  $p < 0,001$ ), 1,33 punktu (95% CI: -1,77; -0,88;  $p < 0,001$ ) i 1,79 punktu (95% CI: -2,43; -1,15;  $p < 0,001$ ) - Tab. 11, Ryc. 3.

**Tab. 11 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: średnie natężenie bólu na końcu terapii.**

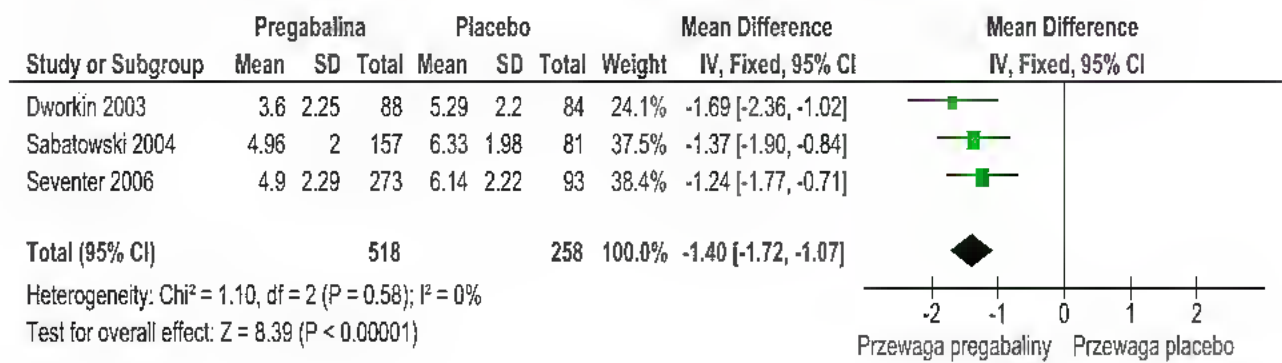
Badanie	Pregabalina			Placebo			MD (95% CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	P
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)							
Dworkin 2003	3,6	2,25	88	5,29	2,20	84	
Sabatowski 2004	4,96*	2,00	157	6,33	1,98	81	-1,4 (-1,72; -1,07) $p < 0,001$
Seventer 2006	4,90*	2,29	273	6,14	2,22	93	
Pregabalina 150 mg/d							
Sabatowski 2004	5,14	1,98	81	6,33	1,98	81	
Seventer 2006	5,26	2,24	87	6,14	2,22	93	-1,05 (-1,49; -0,60) $p < 0,001$
Pregabalina 300 mg/d							
Sabatowski 2004	4,76	2,01	76	6,33	1,98	81	-1,33 (-1,77; -0,88) $p < 0,001$



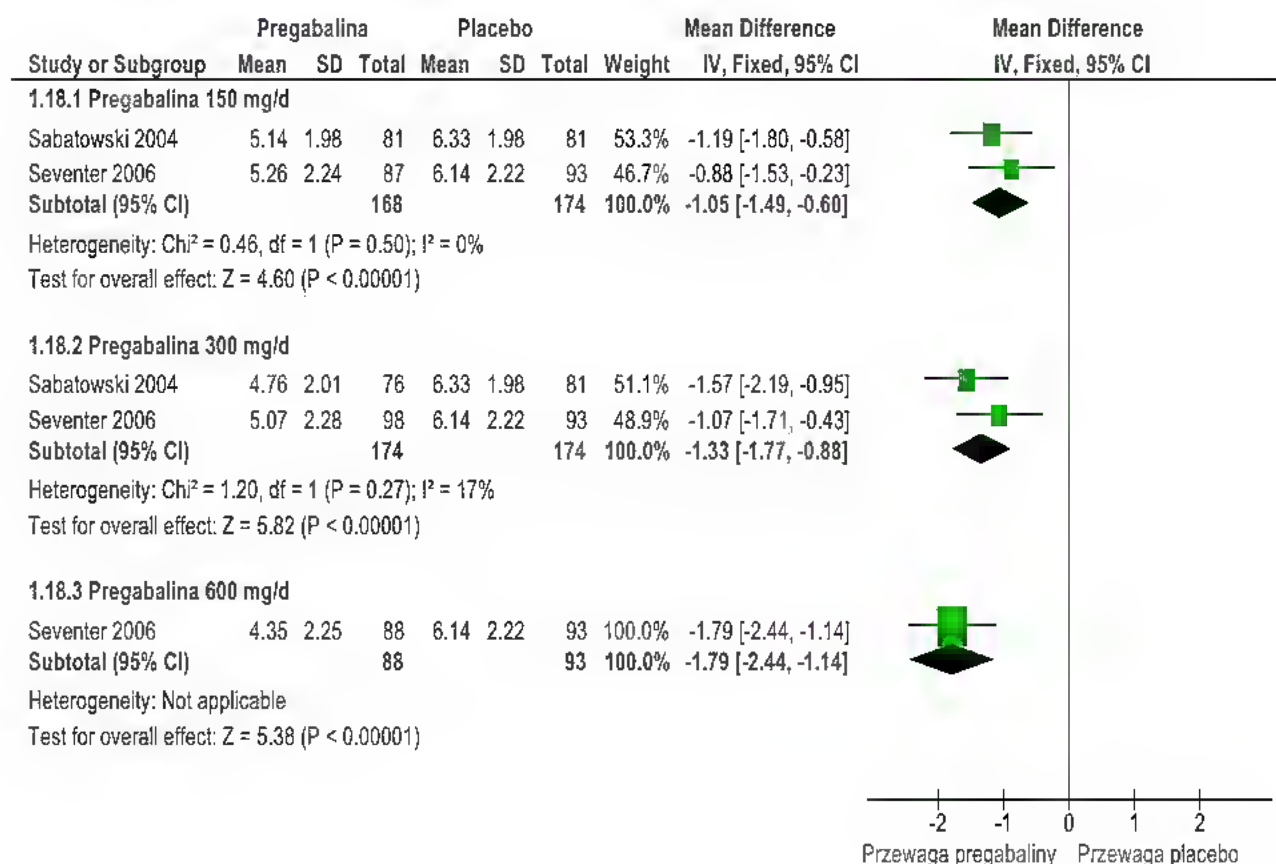
Badanie	Pregabalina			Placebo			MD (95% CI)
Seventer 2006	5,07	2,28	98	6,14	2,22	93	
Pregabalina 600 mg/d							
Seventer 2006	4,35	2,25	88	6,14	2,22	93	<b>-1,79 [-2,43; -1,15]</b> <b>p&lt;0,001</b>

\*średnia ważona

**Ryc. 2** Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: średnie natężenie bólu na końcu terapii.



**Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: średnie natężenie bólu na końcu terapii.**



#### 4.2.5.2 Natężenie bólu w skali VAS

Natężenie bólu w badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004 oraz Stacey 2008 oceniane było także w skali VAS w oparciu o formularz SF-MPQ. Metaanaliza wyników badań Dworki 2003 i Sabatowski 2004 wykazała, iż pacjenci z grupy pregabaliny na końcu terapii uzyskiwali wynik w skali VAS średnio o 13,94 mm mniejszy niż pacjenci z grupy placebo (95% CI: -18,84; -9,03;  $p < 0,001$ ; Tab. 12; Ryc. 4). W badaniu Stacey 2008 oceniano zmianę średniego natężenia bólu w skali VAS. W grupie pregabaliny zmiana średniego natężenia bólu wynosiła -35,41 mm, a w grupie placebo średnio -21,22 mm.

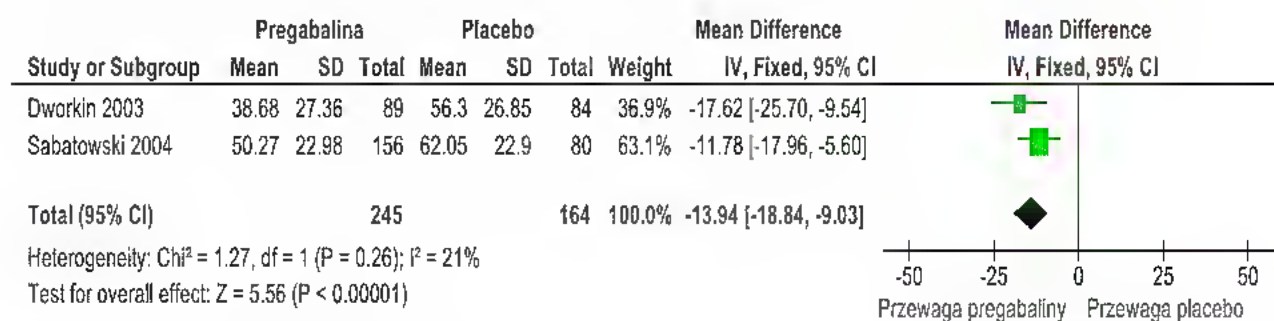
**Tab. 12 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: średnie natężenie bólu w skali VAS.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			MD (95% CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	P
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)							
Dworkin 2003	38,68	27,36	89	56,3	26,85	84	-13,94 (-18,84; -9,03)
Sabatowski 2004	50,27*	22,98	156	62,05	22,90	80	p<0,001
Stacey 2008**	-35,41*	b.d.	179	-21,22	b.d.	90	-

\*średnia ważona

\*\*zmiana średniego natężenia bólu w skali VAS

**Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: średnie natężenie bólu na końcu terapii w skali VAS.**



#### 4.2.5.3 Redukcja nasilenia bólu ≥30%

W badaniach Dworkin 2003, Seventer 2006 oraz Stacey 2008 oceniano redukcję nasilenia bólu ≥30% w 11-punktowej skali NRS (0=brak bólu, 10=najgorszy wyobraźalny ból). Łączna analiza danych wykazała, iż szansa wystąpienia zdarzenia była istotnie większa w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo (RR=2,32; 95% CI: 1,85; 2,91; p<0,001; NNT=3,41; 95% CI: 2,78; 4,40; Tab. 13; Ryc. 5).

Metaanaliza danych dla poszczególnych dawek (150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d) wskazała na znamienne większe prawdopodobieństwo osiągnięcia ≥30% redukcji nasilenia bólu u pacjentów leczonych wymienionymi dawkami pregabaliny w porównaniu z placebo, przy czym prawdopodobieństwo to było największe w grupie pregabaliny o dawce 600 mg/d (RR=3,04; 95% CI: 1,86; 4,94; p<0,001; Tab. 13; Ryc. 6).

**Tab. 13 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: redukcja nasilenia bólu ≥30%.**

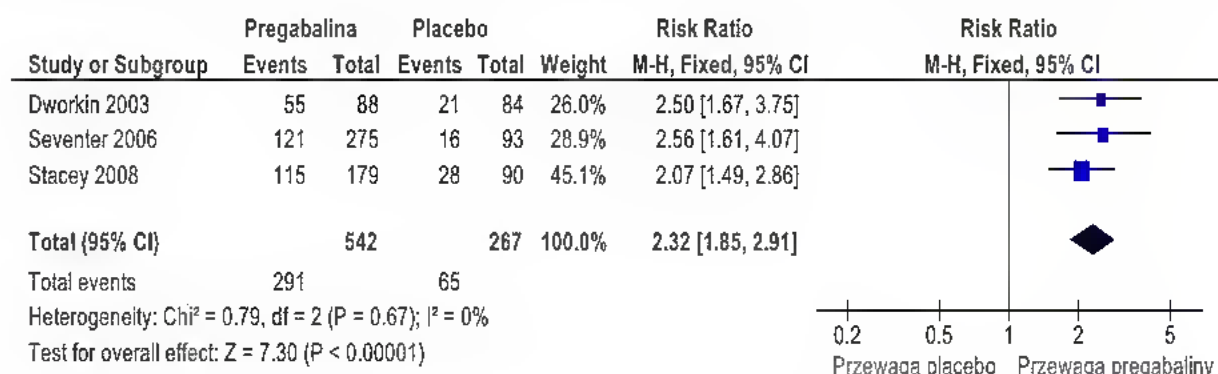
Bada-	Pregabalina	Placebo	p	RR (95%	RD (95%	NNT
-------	-------------	---------	---	---------	---------	-----

nie	n	N	%	n	N	%	CI) p	CI) p	(95% CI)	
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)										
Dwor kin 2003	55#	88	63	21#	84	25	0,001*			
Seven- ter 2006	121	275	44,2	16	93	17,2	<0,001	2,32 (1,85; 2,91) p<0,001	0,32 (0,25; 0,38) p<0,001	3,41 (2,78; 4,40)
Stacey 2008	115	179	64,25	28	90	31	<0,001			
Pregabalina 150 mg/d										
Seven- ter 2006	34#	87	39,1	16#	93	17,2	<0,001*	2,27 (1,35; 3,81) p=0,002	0,22 (0,09; 0,35) p=0,0008	4,57 (2,88; 11,02)
Pregabalina 300 mg/d										
Seven- ter 2006	40#	98	40,8	16	93	17,2	<0,001*	2,05 (1,53; 2,75) p<0,001	0,25 (0,16; 0,35) p<0,001	4,02 (2,91; 6,49)
Stacey 2008	51#	88	58	28#	90	31	0,0003*			
Pregabalina 600 mg/d										
Seven- ter 2006	47#	90	52,3	16	93	17,2	<0,001*	3,04 (1,86; 4,94) p<0,001	0,35 (0,22; 0,48) p<0,001	2,86 (2,09; 4,51)

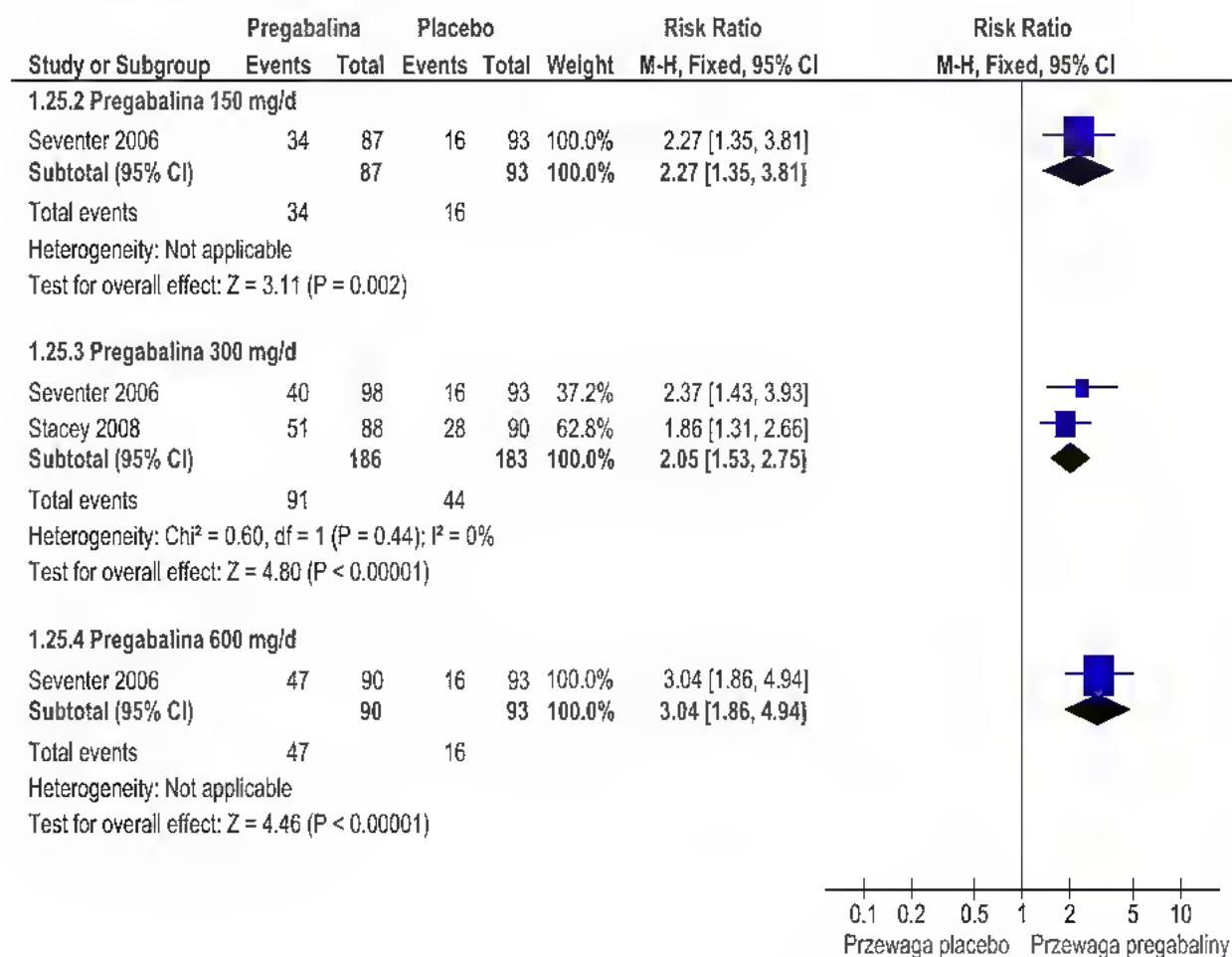
\*za publikacją

#obliczone na podstawie danych z publikacji

**Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: redukcja nasilenia bólu  $\geq 30\%$ .**



**Ryc. 6 Metaanaliza skuteczność pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: redukcja nasilenia bólu  $\geq 30\%$ .**



#### 4.2.5.4 Redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$

W badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006 oraz Stacey 2008 oceniano redukcję nasilenia bólu  $\geq 50\%$  w 11-punktowej skali NRS (0=brak bólu, 10=najgorszy wyobrażalny ból). Łączna analiza danych z badań wskazała na znamienne większą szansę wystąpienia punktu końcowego u pacjentów leczonych pregabalina w porównaniu z grupą placebo (RR=2,70; 95% CI: 2,04; 3,59;  $p < 0,001$ ; NNT=4,74; 95% CI: 3,82; 6,24; Tab. 14; Ryc. 7)

Wyniki badań dla poszczególnych dawek pregabaliny wskazują na większe prawdopodobieństwo osiągnięcia  $\geq 50\%$  redukcji nasilenia bólu dla każdej z dawek pregabaliny w porównaniu z placebo. Szansa wystąpienia punktu końcowego była największa w przypadku dawki pregabaliny 600 mg/d w porównaniu z placebo (RR=5,02; 95% CI: 2,35; 10,73;  $p < 0,001$ ; Tab. 14; Ryc. 8).

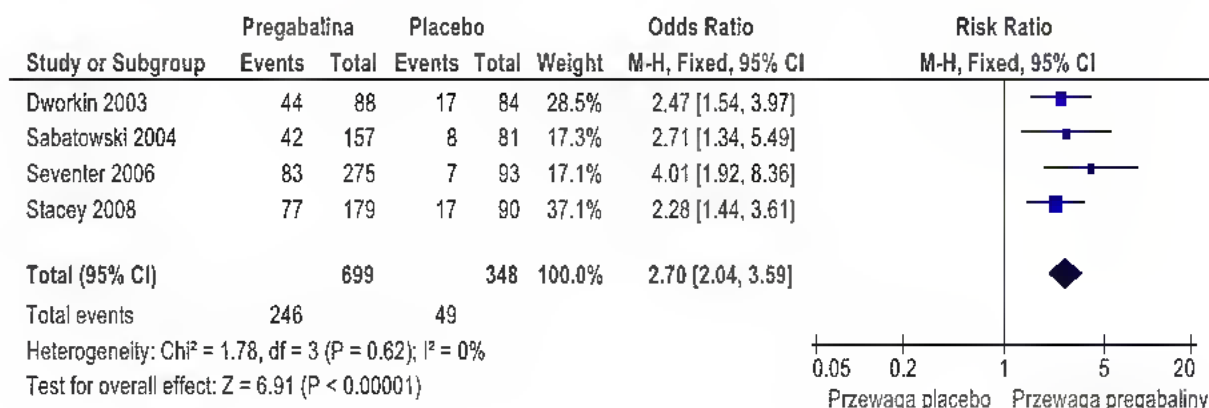
Tab. 14 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: redukcja nasilenia bólu  $\geq 50\%$ .

Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)										
Dworkin 2003	44#	88	50	17#	84	20	0,001*	2,70 (2,04; 3,59) p<0,001	0,23 (0,18; 0,28) p<0,001	4,74 (3,82; 6,24)
Sabatowski 2004	42	157	26,75	8	81	10	0,0023			
Seventer 2006	83	275	30,18	7	93	7,5	<0,001			
Stacey 2008	77	179	43,02	17	90	18,4	<0,001			
Pregabalina 150 mg/d										
Sabatowski 2004	21	81	26	8	81	10	0,006*	3,03 (1,76; 5,23) p<0,001	0,18 (0,10; 0,25) p<0,001	5,69 (3,93; 10,29)
Seventer 2006	23#	87	26,4	7#	93	7,5	<0,001*			
Pregabalina 300 mg/d										
Sabatowski 2004	21	76	28	8	81	10	0,003*	2,60 (1,80; 3,75) p<0,001	0,19 (0,12; 0,26) p<0,001	5,21 (3,84; 8,12)
Seventer 2006	26#	98	26,5	7	93	7,5	<0,001*			
Stacey 2008	35#	88	39,8	17#	90	18,4	0,002*			
Pregabalina 600 mg/d										
Seventer 2006	34#	90	37,5	7	93	7,5	<0,001*	5,02 (2,35; 10,73) p<0,001	0,30 (0,19; 0,42) p<0,001	3,31 (2,40; 5,29)

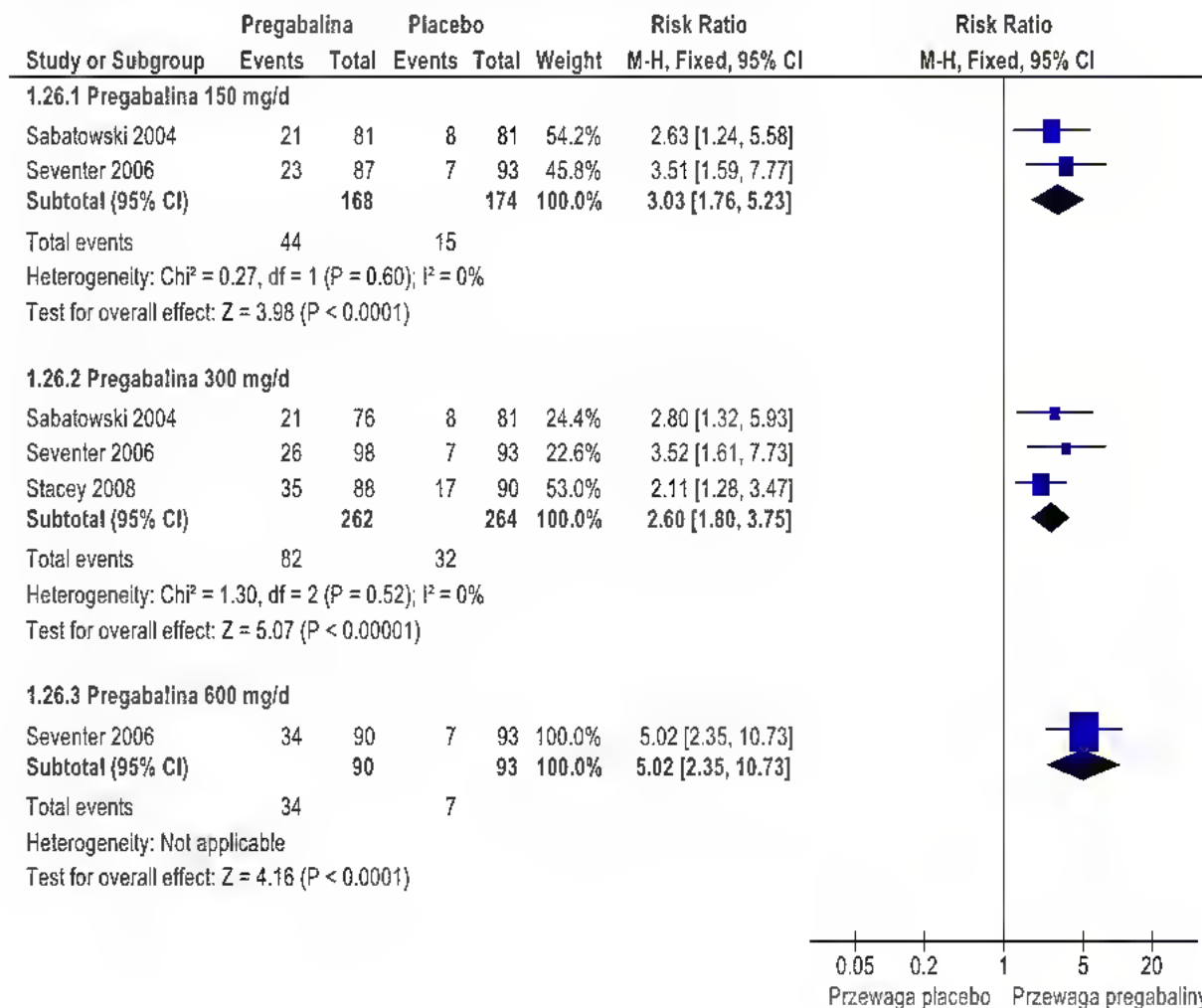
\*za publikacją

#obliczone na podstawie danych z publikacji

**Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: redukcja nasilenia bólu  $\geq 50\%$ .**



**Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: redukcja nasilenia bólu  $\geq 50\%$ .**





#### 4.2.5.5 Zaburzenia snu

Zaburzenia snu w badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004 i Stacey 2008 oceniano za pomocą dobowej punktacji zaburzeń snu w 11-stopniowej skali NRS. Łączna analiza danych wykazała przewagę pregabaliny nad placebo – pacjenci z grupy pregabaliny osiągnęli wyniki niższe o średnio 1,39 punktu w średniej dobowej punktacji zaburzeń snu na końcu terapii w porównaniu z grupą placebo (95% CI: -1,70; -1,08;  $p < 0,001$ ; Tab. 15; Ryc. 9).

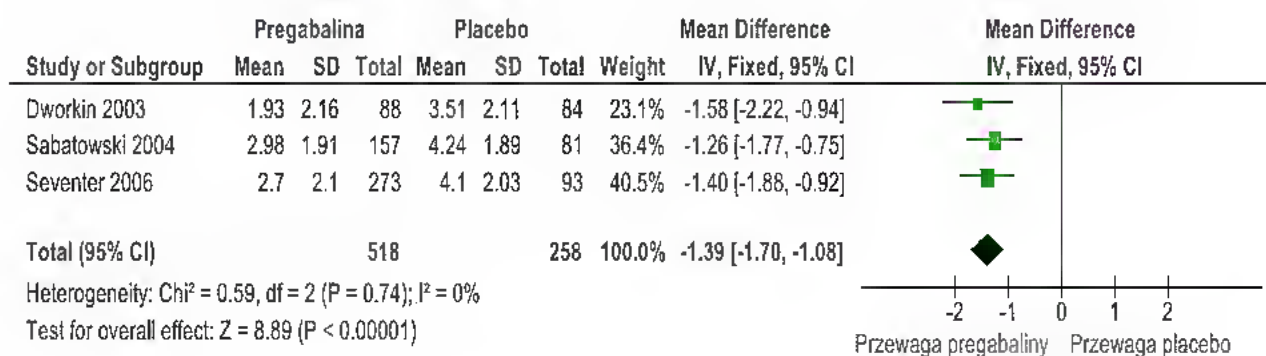
Metaanalizy danych dla poszczególnych dawek pregabaliny (150 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d) wykazały, że pacjenci z grup pregabaliny osiągnęli wyniki niższe o średnio 1,07 (95% CI: -1,49; -0,65;  $p < 0,001$ ); 1,34 (95% CI: -1,76; -0,93;  $p < 0,001$ ) i 1,93 punktu (95% CI: -2,53; -1,33;  $p < 0,001$ ) - Tab. 15; Ryc. 10.

**Tab. 15 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: zaburzenia snu.**

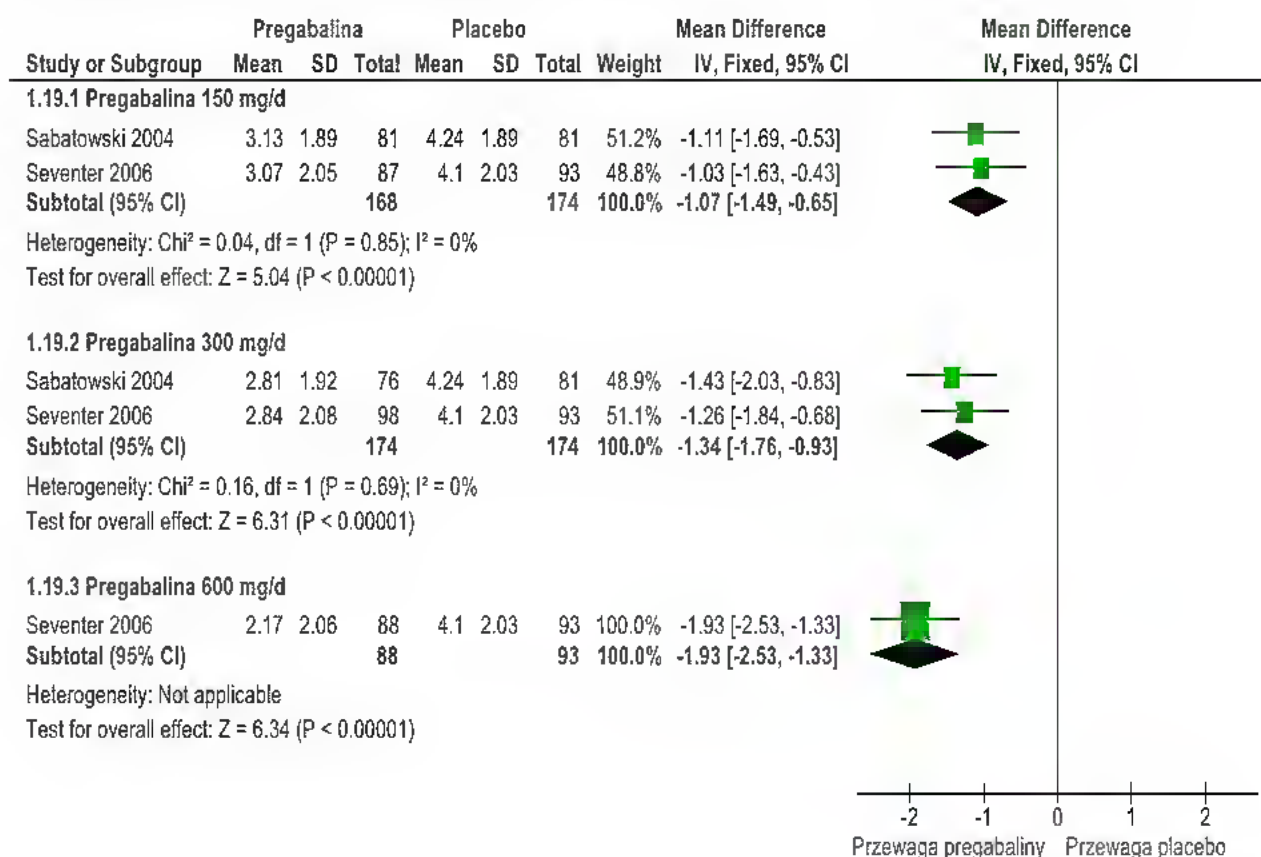
Badanie	Pregabalina			Placebo			MD (95% CI) P
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)							
Dworkin 2003	1,93	2,16	88	3,51	2,11	84	
Sabatowski 2004	2,98*	1,91	157	4,24	1,89	81	<b>-1,39 [-1,70; -1,08]</b> <b><math>p &lt; 0,001</math></b>
Seventer 2006	2,70*	2,10	273	4,1	2,03	93	
Pregabalina 150 mg/d							
Sabatowski 2004	3,13	1,89	81	4,24	1,89	81	
Seventer 2006	3,07	2,05	87	4,1	2,03	93	<b>-1,07 [-1,49; -0,65]</b> <b><math>p &lt; 0,001</math></b>
Pregabalina 300 mg/d							
Sabatowski 2004	2,81	1,92	76	4,24	1,89	81	
Seventer 2006	2,84	2,08	98	4,1	2,03	93	<b>-1,34 [-1,76; -0,93]</b> <b><math>p &lt; 0,001</math></b>
Pregabalina 600 mg/d							
Seventer 2006	2,17	2,06	88	4,1	2,03	93	<b>-1,93 [-2,52; -1,34]</b> <b><math>p &lt; 0,001</math></b>

\*średnia ważona

**Ryc. 9 Metaanaliza skuteczność pregabaliny w porównaniu z placebo: zaburzenia snu.**



**Ryc. 10 Metaanaliza skuteczność pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: zaburzenia snu.**



W badaniu Dworkin 2003 zaburzenia snu oceniano także w skali snu MOS (możliwy do uzyskania wynik to od 12 do 71 punktów – im wyższy wynik, tym gorsza jakość snu). W badaniu wykazano, iż w grupie pregabaliny pacjenci uzyskiwali niższy wynik w skali snu MOS w porównaniu do grupy placebo (MD=-9,8; 95% CI: -14,49; -5,11;  $p < 0,001$ , Tab. 16).

**Tab. 16 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: zaburzenia snu w skali MOS.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			MD (95% CI) p*
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Dworkin 2003	26,63	16,3	85	36,43	15,5	82	-9,8 (-14,49; -5,11) p<0,001

\*za publikacją

#### 4.2.5.6 Poprawa ogólnego stanu zdrowia

Poprawę ogólnego stanu zdrowia oceniano przy pomocy skali PGIC w badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004 i Seventer 2006. Jako punkt końcowy przyjmowano: przynajmniej minimalną poprawę i/lub dużą i bardzo dużą poprawę stanu zdrowia. Analiza danych z badań Dworkin 2003 i Sabatowski 2006 (Tab. 17), w których punktem końcowym była przynajmniej minimalna poprawa ogólnego stanu zdrowia wykazała bardzo dużą heterogeniczność danych ( $I^2 > 75\%$ ), która mogła wynikać z różnego czasu trwania badań (8 i 13 tygodni). Wykres metaanalizy w celach poglądowych przedstawiono w aneksie 8.10 na Ryc. 47.

W badaniach Sabatowski 2004 i Seventer 2006, jako punkt końcowy przyjmowano dużą lub bardzo dużą poprawę ogólnego stanu zdrowia. Metaanaliza danych wykazała istotnie większą szansę osiągnięcia punktu końcowego u pacjentów leczonych pregabalina w porównaniu z grupą placebo (RR=2,08; 95% CI: 1,43; 3,05; p<0,001; Tab. 18; Ryc. 11).

Metaanalizy danych dla poszczególnych dawek pregabaliny (150 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d) wykazały, że szanse osiągnięcia dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia u pacjentów z poszczególnych grup pregabaliny były większe, niż w grupie placebo (Tab. 18; Ryc. 12).

**Tab. 17 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: przynajmniej minimalna poprawa ogólnego stanu zdrowia.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)										
Dworkin 2003	71	85	84	22	84	26	0,001*	2,21 (1,10; 4,45)	0,39 (0,01; 0,76)	3,23 (2,54 ; 4,45)
Seventer 2006	151	273	55,31	33	93	35,6	0,0011	p=0,03 ( $I^2=89\%$ )	p=0,04	

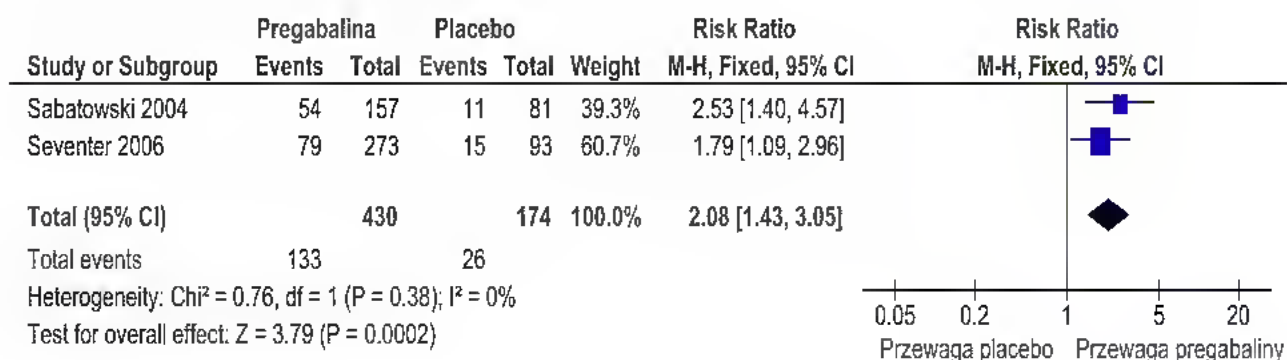
**Tab. 18 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: duża lub bardzo duża poprawa ogólnego stanu zdrowia.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)										
Saba- towski 2004	54	157	34,39	11	81	14	<0,001	2,08 (1,43; 3,05)	0,16 (0,09; 0,23)	6,25 (4,38; 10,96)
Seven- ter 2006	79#	273	28,94	15#	93	16,2*	0,0138	p<0,001	p<0,001	
Pregabalina 150 mg/d										
Saba- towski 2004	25	81	31	11	81	14	0,064*	1,79 (1,16; 2,77)	0,12 (0,03; 0,2)	8,44 (4,91; 13,26)
Seven- ter 2006	20#	87	22,6	15	93	16,2*	0,02*	p=0,009	p=0,007	30,26)
Pregabalina 300 mg/d										
Saba- towski 2004	29	76	40	11	81	14	0,002*	2,16 (1,43; 3,27)	0,17 (0,09; 0,26)	5,80 (3,85; 11,75)
Seven- ter 2006	27#	98	27,2	15	93	16,2*	0,08	p<0,001	p<0,001	
Pregabalina 600 mg/d										
Seven- ter 2006	32#	88	36,5	15	93	16,2*	0,003*	2,25 (1,31; 3,87)	0,20 (0,08; 0,33)	4,94 (3,05; 12,97)

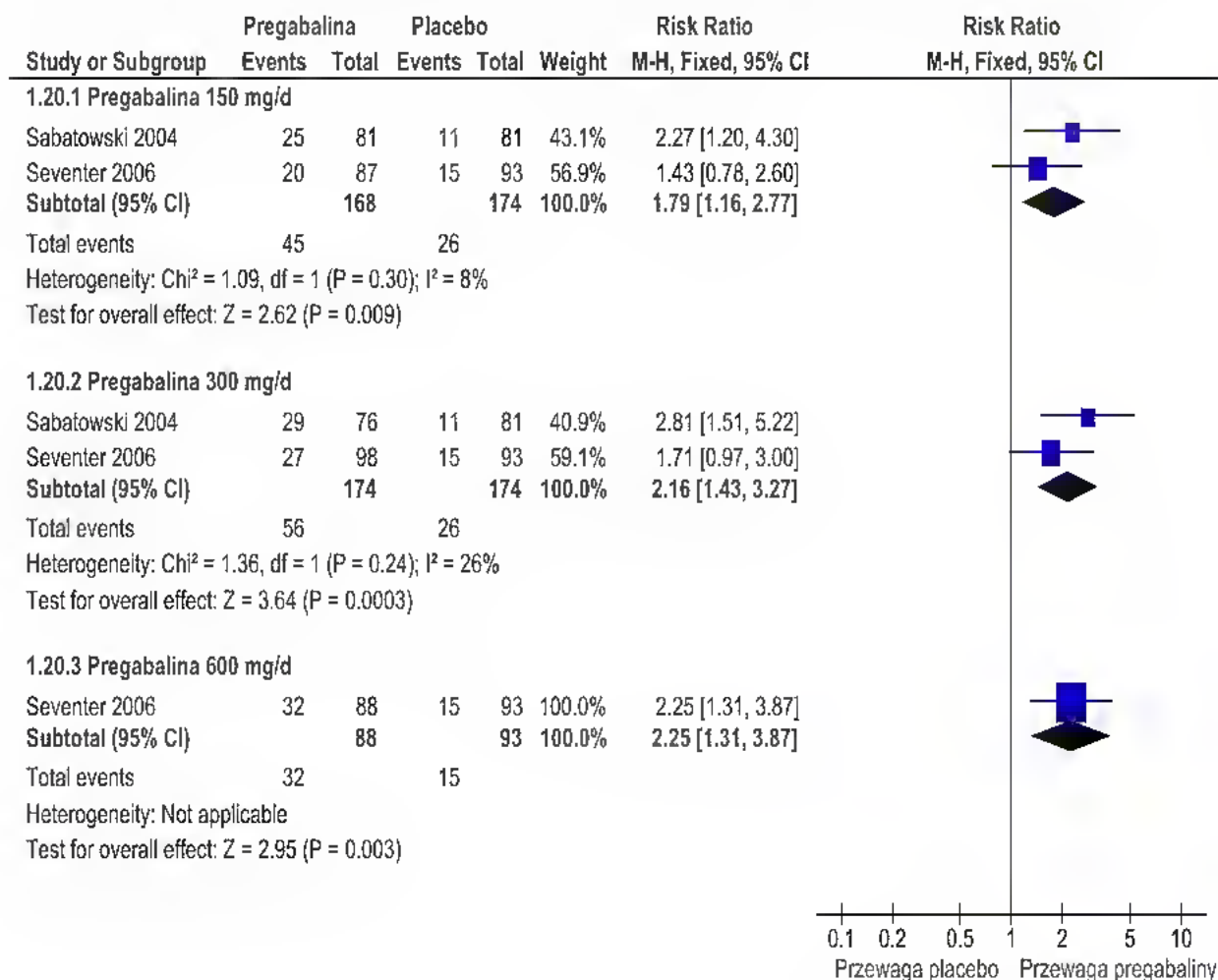
\*za publikacją

#obliczone na podstawie danych z publikacji

**Ryc. 11** Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: duża lub bardzo duża poprawa ogólnego stanu zdrowia.



**Ryc. 12** Metaanaliza skuteczności pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: duża lub bardzo duża poprawa ogólnego stanu zdrowia



#### 4.2.5.7 Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia u pacjentów z PHN oceniano za pomocą kwestionariusza SF-36 w badaniu Dworkin 2003. W przypadku większości domen kwestionariusza, wyniki między grupami pregabaliny a placebo statystycznie nie różniły się od siebie. Jedynie dla domeny określającej ból fizyczny oraz domeny ogólnej percepcji zdrowia odnotowano przewagę pregabaliny względem placebo (odpowiednio MD=9,00; 95% CI: 3,33; 14,66; p=0,0021 oraz MD=4,21; 95% CI: 0,02; 8,40; p=0,0488; Tab. 19).

**Tab. 19 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: jakość życia wg formularza SF-36 w badaniu Dworkin 2003.**

Domeny SF-36	Pregabalina			Placebo			MD (95% CI) p*
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Sprawność fizyczna	62,25	18,07	85	61,41	17,31	83	0,84 (-4,25; 5,93) p=0,7449
Fizyczne ograniczenia	47,04	38,21	86	44,43	37,26	83	2,6 (-8,27; 13,48) p=0,6369
Funkcjonowanie społeczne	78,15	22,63	86	74,68	22,23	83	3,47 (-3,02; 9,96) p=0,2920
Ból fizyczny	55,14	19,75	86	46,14	19,41	83	<b>9,00 (3,33; 14,66)</b> <b>p=0,0021</b>
Zdrowie psychiczne	77,53	14,28	86	73,73	14,03	83	3,81 (-0,28; 7,89) p=0,0676
Ograniczenia emocjonalne	73,55	36,82	86	64,62	36,17	83	8,93 (-1,60; 19,46) p=0,0960
Witalność	49,99	17,53	86	48,94	17,13	83	1,05 (-3,96; 6,05) p=0,6798
Ogólna percepcja zdrowia	67,61	14,57	85	63,4	14,22	81	<b>4,21 (0,02; 8,40)</b> <b>p=0,0488</b>

\*za publikacją

#### 4.2.5.8 Charakterystyka bólu

W badaniu Dworkin 2003 za pomocą kwestionariusza SF-MPQ określano charakterystykę i natężenie bólu towarzyszącego PHN. Wyniki badania wskazują, iż pacjenci z grupy pregabaliny uzyskiwali istotnie lepsze wyniki we wszystkich komponentach kwestionariusza SF-MPQ w porównaniu z grupą placebo (Tab. 20).

**Tab. 20 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: charakterystyka bólu wg kwestionariusza SF-MPQ w badaniu Dworkin 2003.**

Komponenty SF-MPQ	Pregabalina			Placebo			MD (95% CI) p*
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Ból sensoryczny	8,15	6,89	89	11,9	6,78	84	-3,75 (-5,71; -1,79) p<0,001
Ból afektywny	1,75	2,55	89	2,82	2,57	84	-1,07 (-1,81; -0,33) p=0,0047
Całkowita liczba punktów	9,85	8,96	89	14,72	8,80	84	-4,87 (-7,41; -2,34) p<0,001
VAS	38,68	27,36	89	56,3	26,85	84	-17,62 (-25,37; -9,86) p<0,001
PPI	1,58	1,13	89	1,98	1,10	84	-0,40 (-0,71; -0,09) p=0,0127

\*za publikacją

#### 4.2.5.9 Depresja

W badaniu Sabatowski 2004 oceniano fizyczne i psychiczne objawy depresji za pomocą skali oceny depresji Zunga. Analiza danych z badania wykazała, iż w grupie z pregabalina pacjenci uzyskiwali niższe wyniki o średnio 3,48 punktu (95% CI: -6,13; -0,83; p=0,0108; Tab. 21) w skali oceny depresji Zunga w porównaniu z grupą placebo. Niższe wyniki wskazują na brak objawów depresji lub łagodną depresję.

**Tab. 21 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: depresja.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			MD (95% CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)							
Sabatowski 2004	47,16	9,70	151	50,64	9,65	77	-3,48 (-6,13; -0,83) p=0,0108



#### 4.2.5.10 Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii

W badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006 i Stacey 2008 analizowano odsetek osób rezygnujących z badania z powodu braku skuteczności terapii. Metaanaliza danych dla wszystkich dawek pregabaliny wykazała, iż ryzyko rezygnacji z badania z powodu braku skuteczności terapii było mniejsze w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo (RR=0,19; 95% CI: 0,05; 0,73; p=0,02; Tab. 22; Ryc. 13), jednak dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością (57%) i należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością.

Metaanaliza dla pregabaliny w dawce 150 mg/d wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy grupami pregabaliny i placebo pod względem odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii, jednak ze względu na dużą heterogeniczność danych ( $I^2=68\%$ ) należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością (Ryc. 14). Analiza danych dla dawki 300 mg/d i 600 mg/d wskazała na mniejszy odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo (Tab. 22; Ryc. 15).

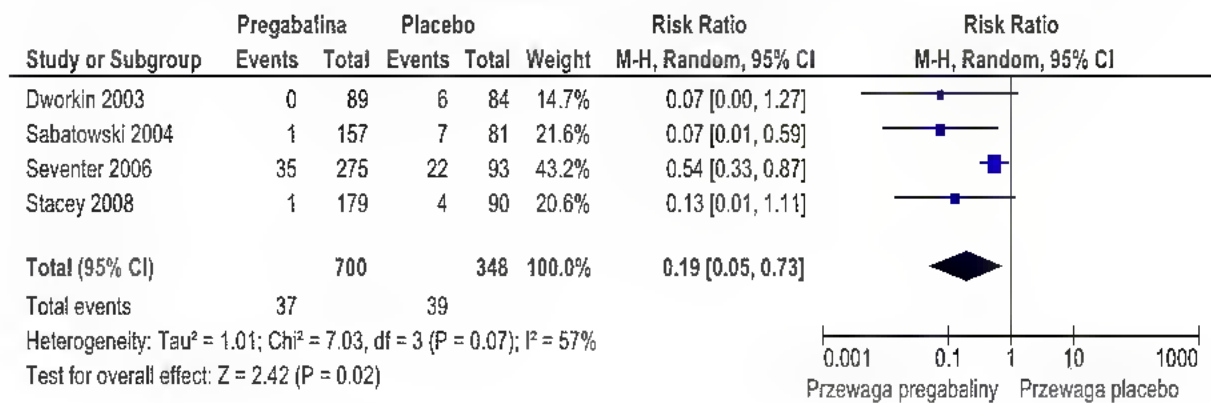
**Tab. 22 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
Dworkin 2003	0	89	0	6	84	7,1	0,012		
Sabatowski 2004	1	157	0,60	7	81	8,6	0,003	0,19 (0,05; 0,73)	-0,06 (- 0,09, - 0,03)
Seventer 2006	35	275	12,7	22	93	23,7	0,019	p=0,02 $I^2=57\%$	p<0,001
Stacey 2008	1	179	0,6	4	90	4,4	0,044		
Pregabalina 150 mg/d									
Sabatowski 2004	0	81	0	7	81	8,6	0,014	0,33 (0,3; 3,80)	
Seventer 2006	16	87	18,4	22	93	23,7	0,466	p=0,37 $I^2=68\%$	
Pregabalina 300 mg/d									

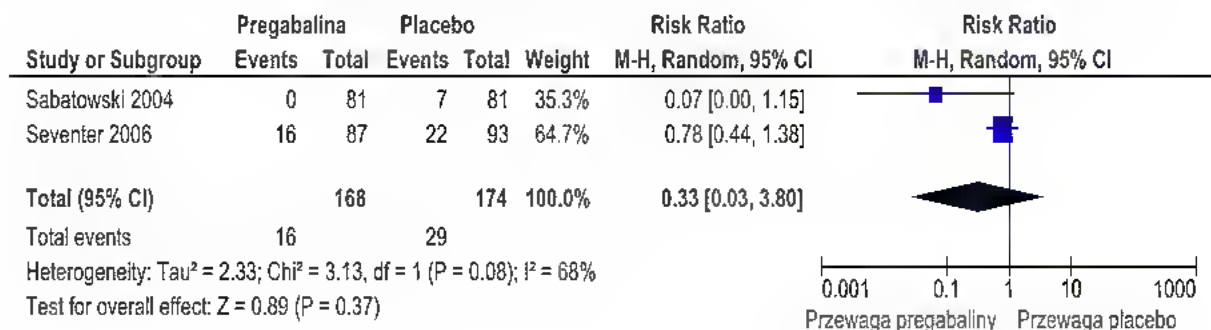


Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
<b>Sabatowski 2004</b>	1	76	1,3	7	81	8,6	0,064	<b>0,42 (0,24; 0,75)</b> p=0,003	<b>-0,07 (- 0,12; - 0,03)</b> p=0,002
<b>Seventer 2006</b>	13	98	13,3	22	93	23,7	0,091		
<b>Stacey 2008</b>	0	88	0	4	90	4,4	0,121		
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	6	90	6,7	22	93	23,7	0,002	<b>0,28 (0,12; 0,66)</b> p=0,004	<b>-0,17 (- 0,27; - 0,07)</b> p<0,001

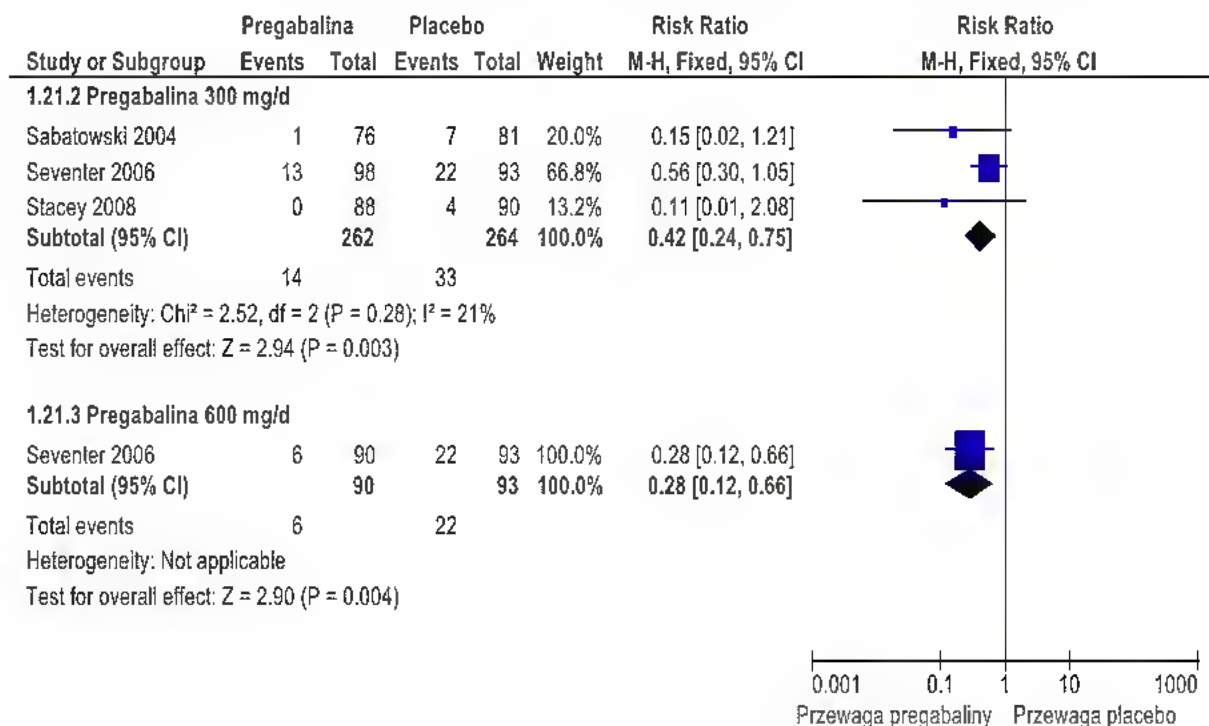
Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.



Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w dawce 150 mg/d porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.



**Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w dawkach 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.**



#### 4.2.6 Skuteczność pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną

Skuteczność pregabaliny (150 mg/d) w porównaniu z amitryptyliną (25 mg/d) oceniano w badaniu Achar 2012/2013. Analizowano redukcję nasilenia bólu o 50% po 1 miesiącu terapii, 75% i 80% po 2 miesiącach terapii, 90% po 4 miesiącach terapii oraz 100% redukcję nasilenia bólu po 6 miesiącach stosowania leczenia.

##### 4.2.6.1 Redukcja nasilenia bólu >50% i ≤50% po miesiącu terapii

Po miesiącu trwania terapii oceniano 50% redukcję nasilenia bólu w skali słownej. Nie wykazano znamiennej różnicy między grupą pregabaliny, a grupą amitryptyliny w prawdopodobieństwie osiągnięcia redukcji nasilenia bólu >50% (60% chorych w grupie pregabaliny vs. 64% w grupie amitryptyliny,  $p>0,05$ ; RR=0,94; 95% CI: 0,61; 1,45;  $p=0,7710$ ; Tab. 23).

**Tab. 23 Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: redukcja nasilenia bólu >50% i ≤50% po miesiącu terapii w badaniu Achar 2012/2013.**

Punkt końcowy	Pregabalina			Amitryptylina			p*	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
>50% redukcja nasilenia bólu	15	25	60	16	25	64	>0,05	0,94 (0,61; 1,45) $p=0,7710$	-	-
≤50% redukcja nasilenia bólu	10	25	40	9	25	36	>0,05	1,11 (0,55; 2,26) $p=0,7711$	-	-

\*za publikacją, test chi-kwadrat

##### 4.2.6.2 Redukcja nasilenia bólu >75% i ≤75% po 2 miesiącach terapii

Po dwóch miesiącach stosowania terapii pregabalina lub amitryptylina w badaniu Achar 2012 za pomocą skali słownej oceniano 75% redukcję nasilenia bólu. Wyniki badania wskazują na istotną różnicę w skuteczności redukcji nasilenia bólu o >75% między terapiami, na korzyść pregabaliny. Szansa osiągnięcia ponad 75% redukcji nasilenia bólu była większa w grupie pregabaliny niż amitryptyliny (64% chorych w grupie pregabaliny, vs. 16% chorych w grupie amitryptyliny,  $p=0,0015$ ; RR=4,00; 95% CI: 1,55; 10,29;  $p=0,004$ ; Tab. 24).

**Tab. 24 Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: redukcja nasilenia bólu >75% i ≤75% po 2 miesiącach terapii w badaniu Achar 2012/2013.**

Punkt końcowy	Pregabalina			Amitryptylina			p*	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
>75% redukcja nasilenia bólu	16	25	64	4	25	16	0,0015	4,0 (1,55; 10,29) p=0,0040	48,0 (24,32; 71,68) p<0,001	2,08 (1,40; 4,11)
≤75% redukcja nasilenia bólu	9	25	36	21	25	84	0,0015	0,43 (0,25; 0,74) p=0,0025	-48,0 (-71,68; -24,32) p<0,001	-

\*za publikacją, test chi-kwadrat

#### 4.2.6.3 Redukcja nasilenia bólu ≥80% i <80% po 2 miesiącach terapii

Po 2 miesiącach stosowania farmakoterapii za pomocą skali słownej oceniano także 80% redukcję nasilenia bólu. Wykazano znamienne większe prawdopodobieństwo redukcji nasilenia bólu ≥80% u pacjentów leczonych pregabalina w porównaniu z amitryptyliną (36% chorych z grupy pregabaliny vs. 8% chorych z grupy amitryptyliny, p=0,0179; RR=4,5; 95% CI: 1,08; 18,77; p=0,039; Tab. 25).

**Tab. 25 Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: redukcja nasilenia bólu ≥80% i <80% po 2 miesiącach terapii w badaniu Achar 2012/2013.**

Punkt końcowy	Pregabalina			Amitryptylina			p*	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				
≥80% redukcja nasilenia bólu	9	25	36	2	25	8	0,0179	4,50 (1,08; 18,77) p=0,0390	28,00 (6,39; 49,61) p=0,011	3,57 (2,02; 15,66)
<80% redukcja nasilenia bólu	16	25	64	23	25	92	0,0179	0,70 (0,51; 0,95) p=0,0243	-28,00 (-49,61; -6,39) p=0,011	-

\*za publikacją, test chi-kwadrat

#### 4.2.6.4 Redukcja nasilenia bólu o ≥90% i <90% po 4 miesiącach terapii

W badaniu Achar 2012/2013 po 4 miesiącach od rozpoczęcia farmakoterapii za pomocą skali słownej oceniano 90% redukcję nasilenia bólu związanego z PHN. W grupie prega-

baliny istotnie więcej osób osiągnęło ponad 90% redukcję nasilenia bólu (62%) w porównaniu z grupą amitryptyliny (28%),  $p=0,0354$ . Wartość RR (ryzyko względne) nie osiągnęła istotności statystycznej (RR=2,23; 95% CI: 0,98; 5,04;  $p=0,0545$ , Tab. 26). Zaobserwowano jednak tendencję do większej szansy osiągnięcia badanego punktu końcowego w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo.

**Tab. 26 Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: redukcja nasilenia bólu >90% i <90% po 4 miesiącach terapii w badaniu Achar 2012/2013.**

Punkt końcowy	Pregabalina			Amitryptylina			p*	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p	
≥90% redukcja nasilenia bólu	13	21	62	5	18	28	0,0354	2,23 (0,98; 5,04) $p=0,0545$	-	2,93 (1,58; 20,80)
<90% redukcja nasilenia bólu	8	21	38	13	18	72	0,0354	0,53 (0,28; 0,98) $p=0,0418$	-34,13 (-63,45; -4,81) $p=0,0225$	-

\*za publikacją, test chi-kwadrat

#### 4.2.6.5 Redukcja nasilenia bólu o 100% i <100% po 6 miesiącach terapii

Po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii oceniano 100% redukcję nasilenia bólu, czyli całkowite wyleczenie. W grupie pregabaliny więcej osób uzyskało 100% redukcję nasilenia bólu w porównaniu z grupą amitryptyliny, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie (52% vs. 37%,  $p=0,504$ ). Prawdopodobieństwo całkowitego wyleczenia nie różniło się pomiędzy grupą pregabaliny a amitryptyliny (RR=1,42; 95% CI: 0,69; 2,91;  $p=0,3355$ ).

**Tab. 27 Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: redukcja nasilenia bólu 100% i <100% po 6 miesiącach terapii w badaniu Achar 2012/2013.**

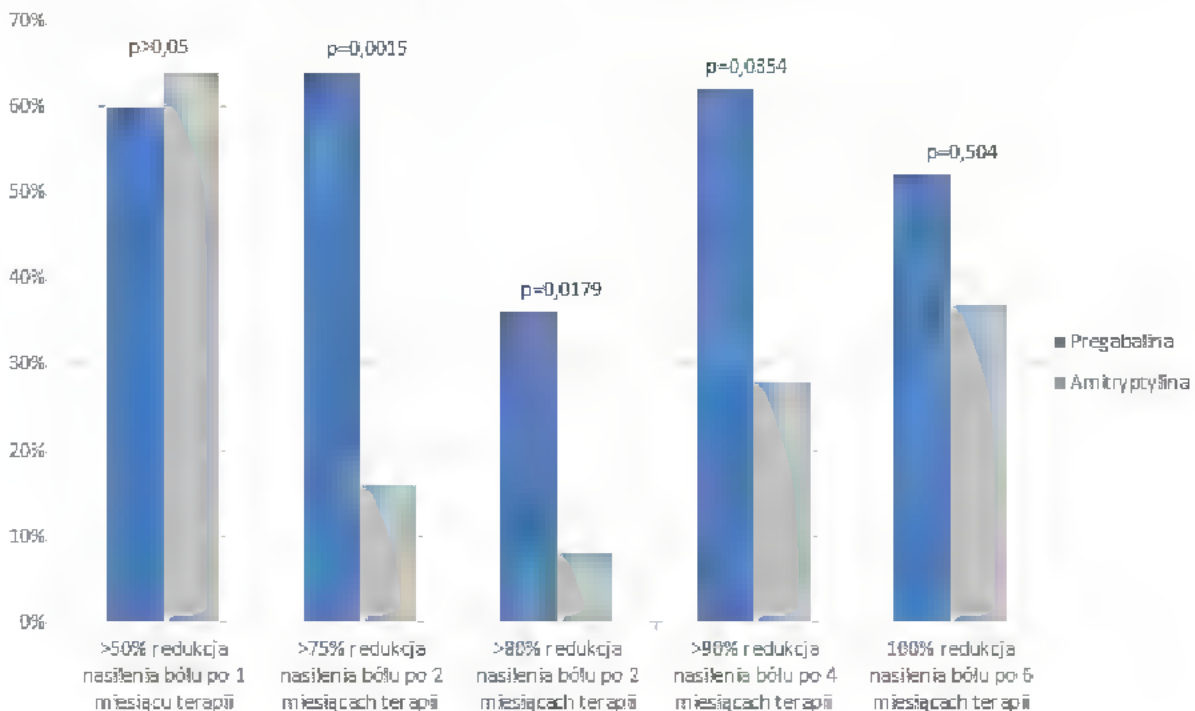
Punkt końcowy	Pregabalina			Amitryptylina			p*	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p	
100% redukcja nasilenia bólu	11	21	52	7	19	37	0,504	1,42 {0,69; 2,91}	-	-
<100% redukcja nasilenia bólu	10	21	48	12	19	63	0,504	0,75 {0,43; 1,33}	-	-

\*za publikacją, test chi-kwadrat

#### 4.2.6.6 Podsumowanie skuteczności pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną

Na Ryc. 16 przedstawiono udział pacjentów osiągających poszczególne punkty końcowe po 1, 2, 4 i 6 miesiącach trwania terapii.

**Ryc. 16 Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: udział pacjentów, którzy osiągnęli badane punkty końcowe w badaniu Achar 2012/2013.**



#### 4.2.7 Bezpieczeństwo pregabaliny w porównaniu z placebo

W celu przeprowadzenia analizy bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo porównywano łączne dane dla wszystkich dawek pregabaliny zastosowanych w bada-

niach z placebo. W przypadku, gdy dostępne były dane dla dawek 150 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d przeprowadzano dla nich dodatkową metaanalizę w porównaniu z placebo.

We wszystkich badaniach (Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008) zdecydowana większość pacjentów określiła intensywność zdarzeń niepożądanych jako łagodną lub umiarkowaną (Dworkin 2003 – 81% w grupie pregabaliny, 92% w grupie placebo; Sabatowski 2004 – 71%; Stacey 2008 – >90%).

#### 4.2.7.1 Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane

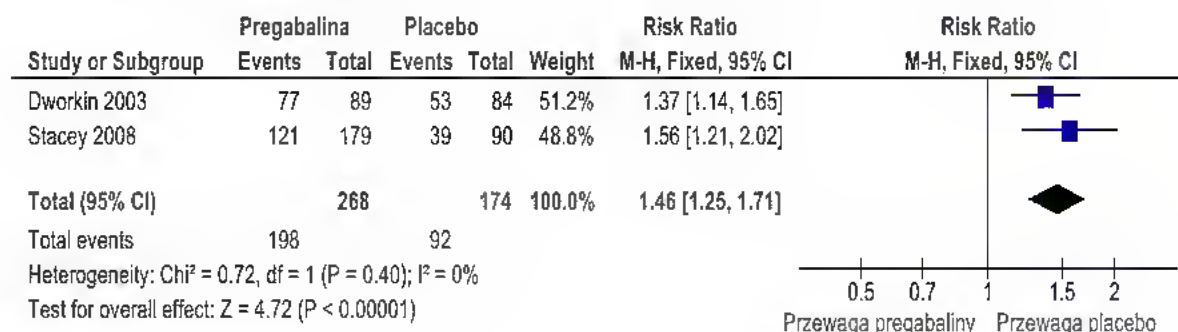
W badaniach Dworkin 2003 i Stacey 2008 analizowano częstość występowania w populacji co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Metaanaliza danych wykazała istotnie większe ryzyko wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo (RR=1,46; 95% CI: 1,25; 1,71;  $p < 0,001$ ; Tab. 28; Ryc. 17).

**Tab. 28 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Pregabalina {dane dla wszystkich zastosowanych dawek}									
Dworkin 2003	77#	89	87	53#	84	63	<0,001	1,46 (1,25; 1,71)	0,24 (0,15; 0,33)
Stacey 2008	121#	179	67,6	39#	90	43,3	<0,001	$p < 0,001$	$p < 0,001$

#obliczono na podstawie danych z publikacji

**Ryc. 17 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane.**





#### 4.2.7.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

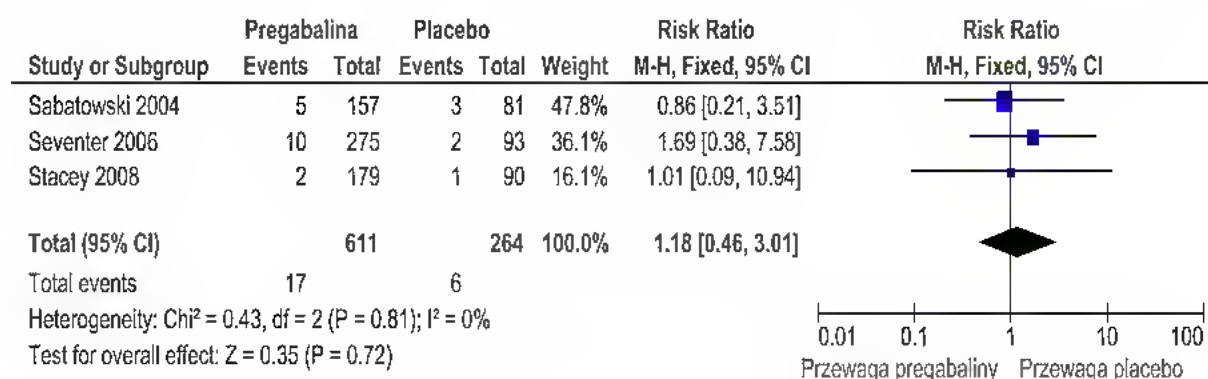
Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych analizowano w badaniach Sabatowski 2004, Seventer 2006 i Stacey 2008. Metaanaliza danych nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupą pregabaliny a placebo w ryzyku występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=1,18; 95% CI: 0,46; 3,01; p=0,72; Tab. 29; Ryc. 18).

**Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.**

Bada- nie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
Saba- towski 2004	5	157	3#	3	81	3,7#	1	1,18 (0,46; 3,01) p=0,72	-
Seven- ter 2006	10#	275	3,6	2#	93	2,2	0,738		
Stacey 2008	2#	179	1,1	1#	90	1,1	1		

#obliczone na podstawie danych z publikacji

**Ryc. 18 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.**



#### 4.2.7.3 Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych

We wszystkich badaniach, dotyczących porównania pregabaliny i placebo, zakwalifikowanych do przeglądu oceniano odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych. Metaanaliza danych dla wszystkich dawek pregabaliny (Tab. 30, Ryc. 19) wykazała większe ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych



nych wśród pacjentów leczonych pregabalina w porównaniu z placebo (RR=2,57; 95% CI: 1,34; 4,93; p=0,005). Dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością (I<sup>2</sup>=53%).

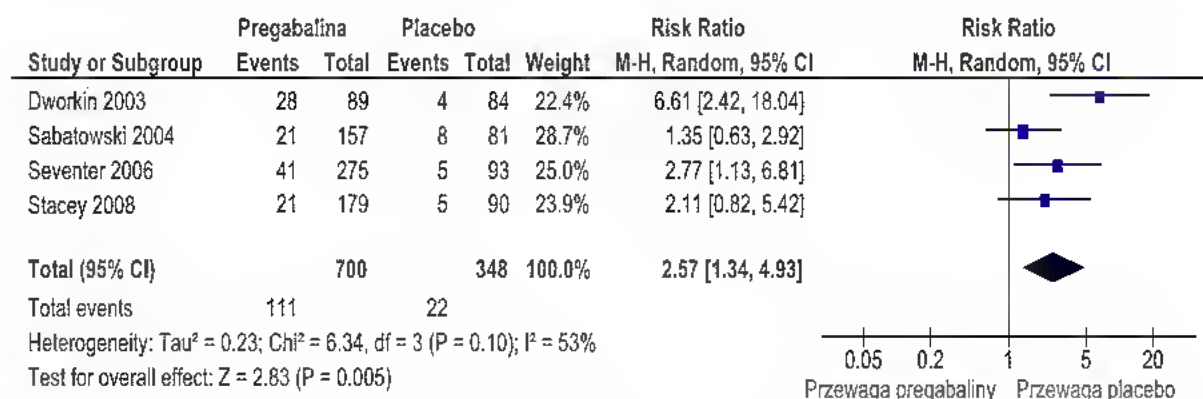
Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych pregabalina w dawce 150 mg/d nie wykazał istotności statystycznej w porównaniu z placebo; (Tab. 30, Ryc. 20). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wśród chorych leczonych pregabalina w dawce 300 mg/d i 600 mg/d był większy niż w przypadku pacjentów z grupy placebo (odpowiednio RR=2,48; 95% CI: 1,47; 4,18; p<0,001 oraz RR=3,93; 95% CI: 1,53; 10,07; p=0,004; Tab. 30; Ryc. 20).

**Tab. 30 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.**

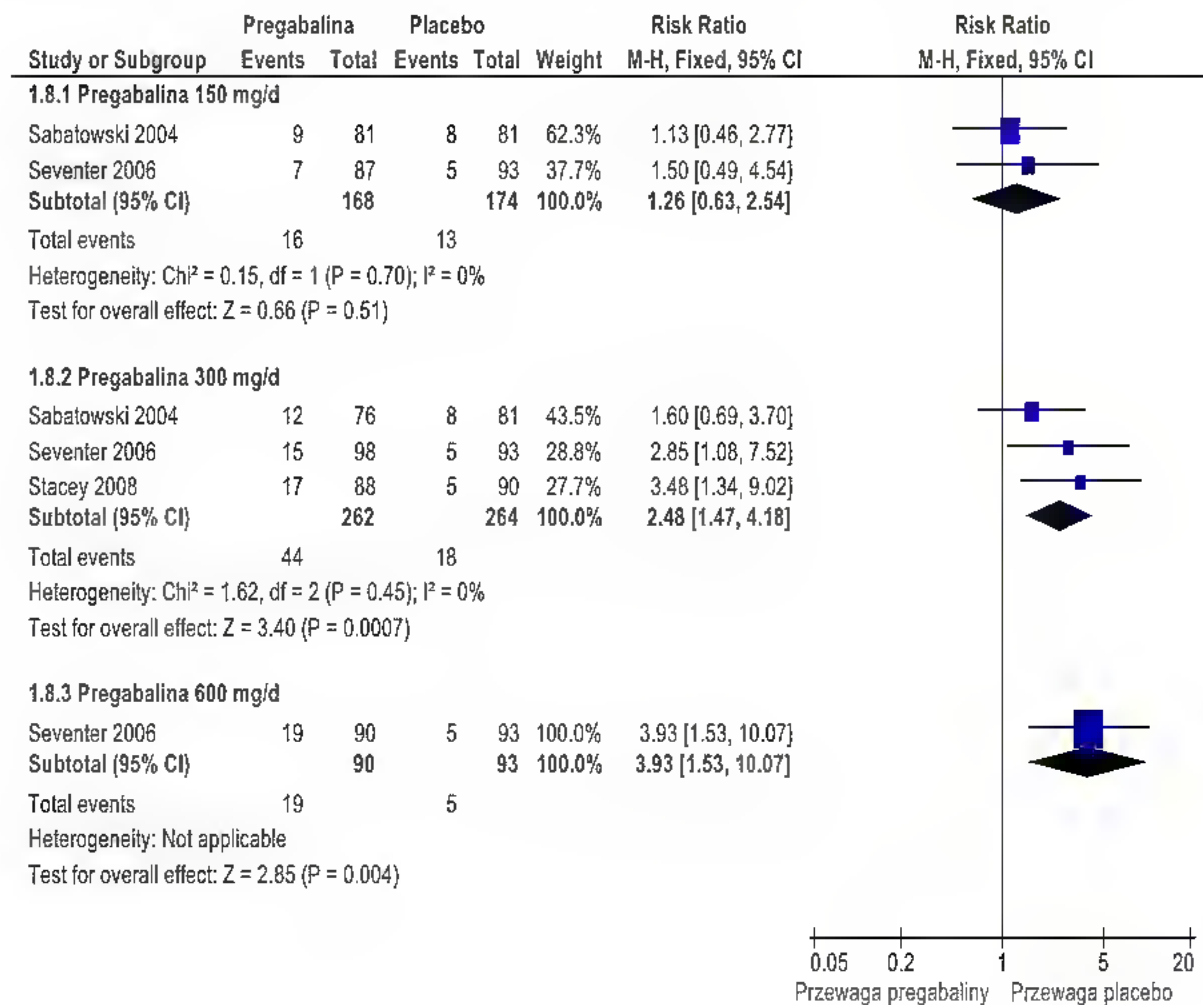
Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
Dworkin 2003	28	89	31,5	4	84	4,8	<0,001		
Sabatowski 2004	21	157	13,4	8	81	9,9	0,533	2,57 (1,34; 4,93) p=0,005 I <sup>2</sup> =53%	0,11 (0,03; 0,19) p=0,01
Seventer 2006	41	275	14,9	5	93	5,4	0,017		
Stacey 2008	21	179	11,7	5	90	5,6	0,128		
Pregabalina 150 mg/d									
Sabatowski 2004	9	81	11,1	8	81	9,9	0,798	1,26 (0,63; 2,54) p=0,51	-
Seventer 2006	7	87	8,0	5	93	5,4	0,557		
Pregabalina 300 mg/d									
Sabatowski 2004	12	76	15,8	8	81	9,9	0,34		
Seventer 2006	15	98	5,3	5	93	5,4	0,033	2,48 (1,47; 4,18) p<0,001	0,10 (0,05; 0,15) p<0,001
Stacey 2008	17	88	19,3	5	90	5,6	0,006		

Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	19	90	21,1	5	93	5,4	0,002	<b>3,93 (1,53; 10,07)</b> p=0,004	<b>0,16 (0,06; 0,25)</b> p=0,001

**Ryc. 19 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.**



**Ryc. 20 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.**



#### 4.2.7.4 Najczęściej oceniane zdarzenia niepożądane

##### 4.2.7.4.1 Zawroty głowy

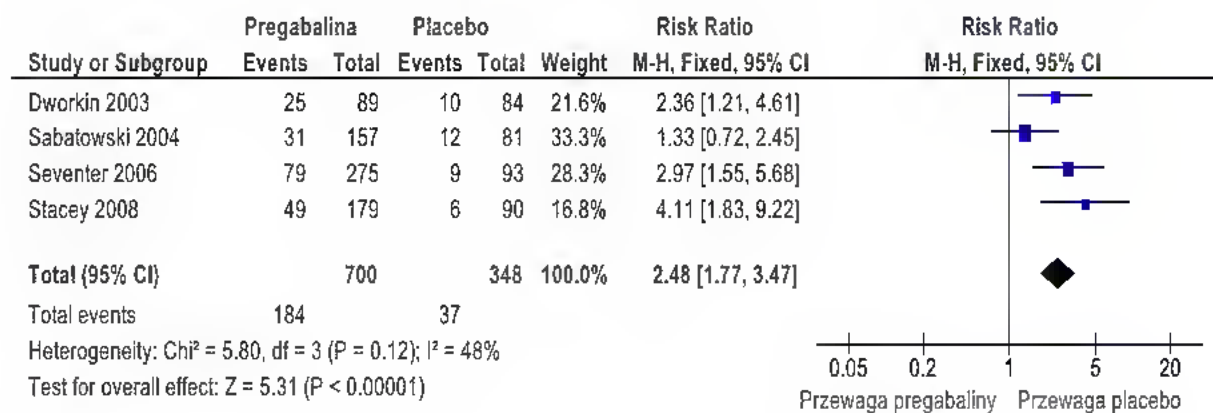
Częstość występowania zawrotów głowy u pacjentów była oceniana we wszystkich analizowanych badaniach (Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008). Łączna analiza wszystkich danych wskazuje, iż ryzyko wystąpienia zawrotów głowy w grupie pregabaliny było znacząco większe niż w grupie placebo (RR=2,48; 95% CI: 1,77; 3,47;  $p<0,001$ ; Tab. 31; Ryc. 21). Jednakże analiza wyników badań Sabatowski 2004 i Seventer 2006 nie wykazała istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia zawrotów głowy pomiędzy grupą pregabaliny w dawce 150 mg/d a placebo (RR=1,18; 95% CI: 0,69; 2,04;  $p=0,55$ ; Tab. 31; Ryc. 22). W przypadku dawek 300 mg/d i 600 mg/d ryzyko wystąpienia omawianego zdarzenia niepożądanego było większe w grupach pregabaliny niż placebo (Tab. 31, Ryc. 22).

**Tab. 31 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: zawroty głowy.**

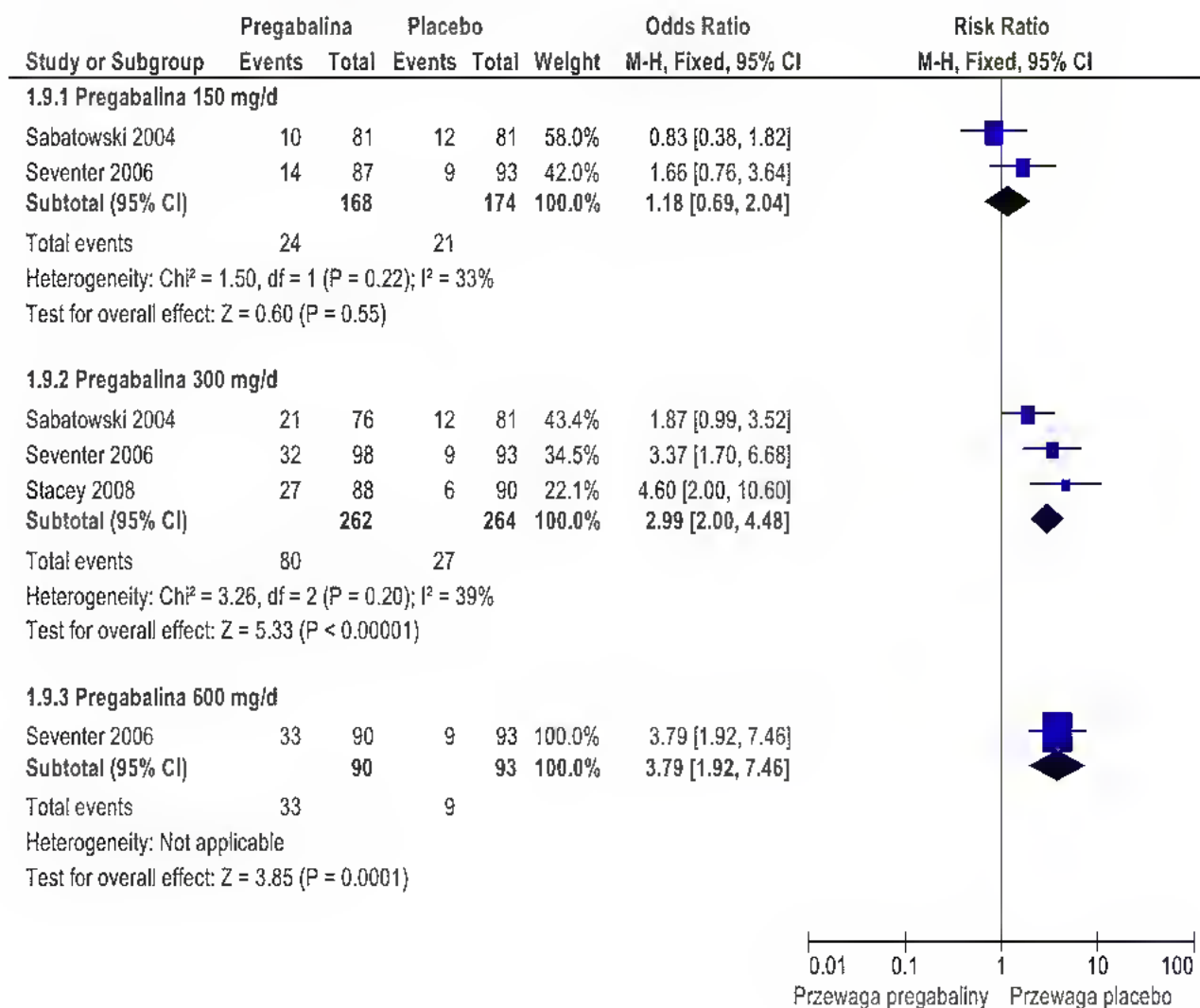
Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
Dworkin 2003	25	89	28,1	10	84	11,9	0,009		
Sabatowski 2004	31	157	19,7	12	81	15	0,38	2,48 (1,77; 3,47)	0,16 (0,11; 0,02)
Seventer 2006	79	275	28,7	9	93	9,7	<0,001	p<0,001	p<0,001
Stacey 2008	49	179	27,4	6	90	6,7	<0,001		
Pregabalina 150 mg/d									
Sabatowski 2004	10	81	12	12	81	15	0,819	1,18 (0,69; 2,04)	-
Seventer 2006	14	87	16,1	9	93	9,7	0,264	p=0,55	
Pregabalina 300 mg/d									
Sabatowski 2004	21	76	28	12	81	15	0,053	2,99 (2,00; 4,48)	0,20 (0,14; 0,27)
Seventer 2006	32	98	32,7	9	93	9,7	<0,001	p<0,001	p<0,001

Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
<b>Stacey 2008</b>	27	88	30,7	6	90	6,7	<0,001		
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	33	90	36,7	9	93	9,7	<0,001	<b>3,79</b> (1,92; 7,46) p<0,001	<b>0,27</b> (0,15; 0,39) p<0,001

Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: zawroty głowy.



**Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach: 150 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d w porównaniu z placebo: zawroty głowy.**



#### 4.2.7.4.2 Senność

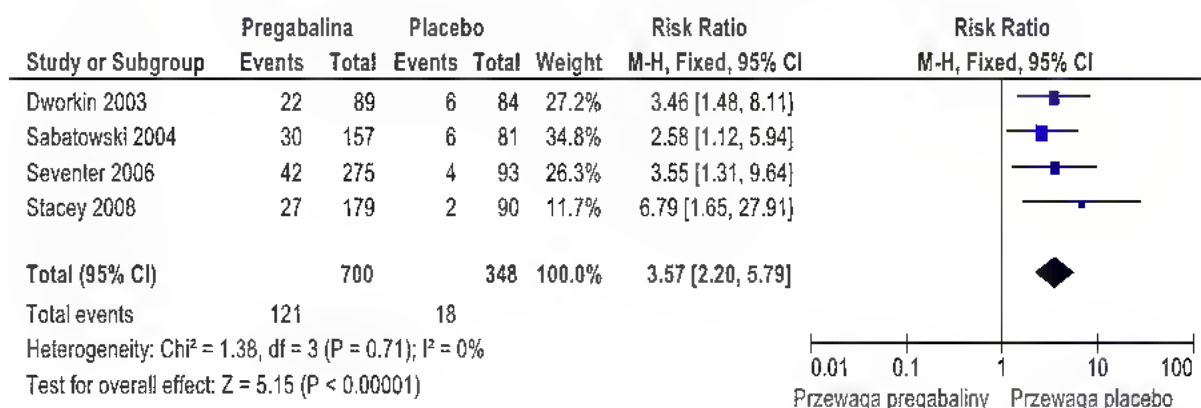
Częstość występowania senności analizowano we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008). Łączna analiza danych wykazała, iż ryzyko wystąpienia senności u pacjentów leczonych pregabalina jest większe niż u pacjentów z grupy placebo (RR=3,57; 95% CI: 2,20; 5,79; p<0,001; Tab. 32; Ryc. 23). Analiza ryzyka senności w grupach pregabaliny w dawce 150 mg/d i 600 mg/d wskazała na większe ryzyko wystąpienia senności w tych grupach niż w grupie placebo. Metaanaliza nie wykazała istotnej różnicy między grupami pregabaliny w dawce 300 mg/d a placebo pod względem ryzyka wystąpienia senności (RR=2,79; 95% CI: 0,83; 9,42; p=0,1; Tab. 32; Ryc. 24).

**Tab. 32 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: senność.**

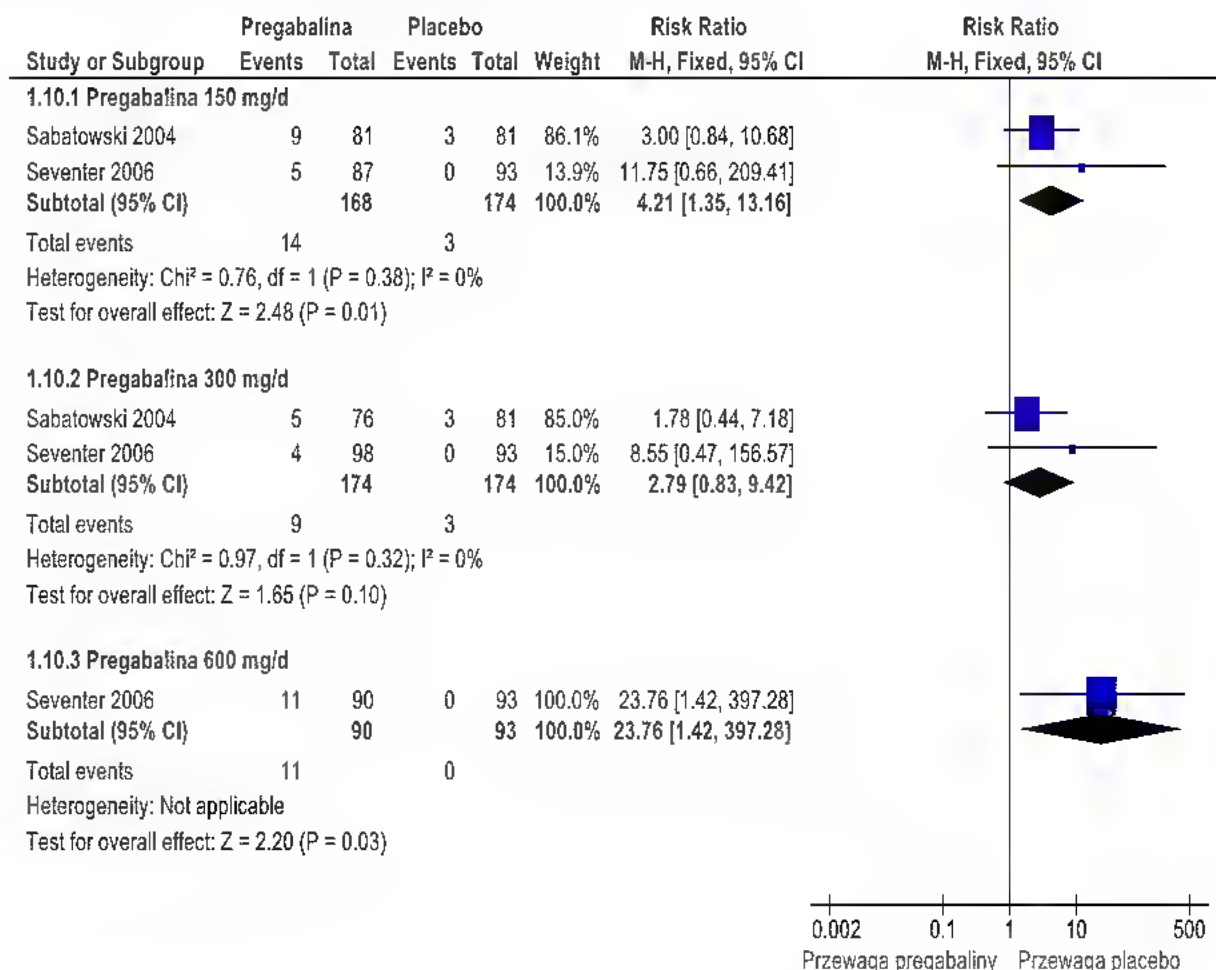
Badanie	Pregabalina	Placebo	p	RR (95%	RD (95%
---------	-------------	---------	---	---------	---------

	n	N	%	n	N	%		CI) p	CI) p
<b>Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)</b>									
<b>Dworkin 2003</b>	22	89	24,7	6	84	7,1	0,002		
<b>Sabatowski 2004</b>	30	157	19,1	6	81	7,7	0,021	<b>3,57</b> <b>(2,20;</b>	<b>0,13</b> <b>(0,09;</b>
<b>Seventer 2006</b>	42	275	15,3	4	93	4,3	0,006	<b>5,79)</b> <b>p&lt;0,001</b>	<b>0,17)</b> <b>p&lt;0,001</b>
<b>Stacey 2008</b>	27	179	15,1	2	90	2,2	0,001		
<b>Pregabalina 150 mg/d</b>									
<b>Sabatowski 2004</b>	12	81	15	6	81	7,7	0,21	<b>4,21</b> <b>(1,35;</b>	<b>0,07</b> <b>(0,02;</b>
<b>Seventer 2006</b>	8	87	9,2	4	93	4,3	0,238	<b>13,16)</b> <b>p=0,01</b>	<b>0,11)</b> <b>p=0,007</b>
<b>Pregabalina 300 mg/d</b>									
<b>Sabatowski 2004</b>	18	76	24	6	81	7,7	0,007		
<b>Seventer 2006</b>	11	98	11,2	4	93	4,3	0,106	<b>2,79 (0,83;</b> <b>9,42)</b> <b>p=0,1</b>	-
<b>Stacey 2008</b>	17	88	19,3	2	90	2,2	<0,001		
<b>Pregabalina 600 mg/d</b>									
<b>Seventer 2006</b>	23	90	25,6	4	93	4,3	<0,001	<b>23,76</b> <b>(1,42;</b> <b>397,28)</b> <b>p=0,03</b>	<b>0,12</b> <b>(0,05;</b> <b>0,19)</b> <b>p&lt;0,001</b>

**Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: senność.**



**Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: senność**





#### 4.2.7.4.3 Obrzęki obwodowe

W badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008 oceniano występowanie obrzęków obwodowych u pacjentów włączonych do badania. Metaanaliza danych z 4 badań wykazała, iż ryzyko wystąpienia obrzęków obwodowych u pacjentów z grupy pregabaliny nie różniło się istotnie od ryzyka w przypadku pacjentów z grupy placebo (RR=3,46; 95% CI: 0,96; 12,40; p=0,06, Tab. 33; Ryc. 25). Analiza charakteryzowała się jednak dużą heterogenicznością danych ( $I^2=63\%$ ), a więc jej wyniki należy interpretować z odpowiednią dozą ostrożności.

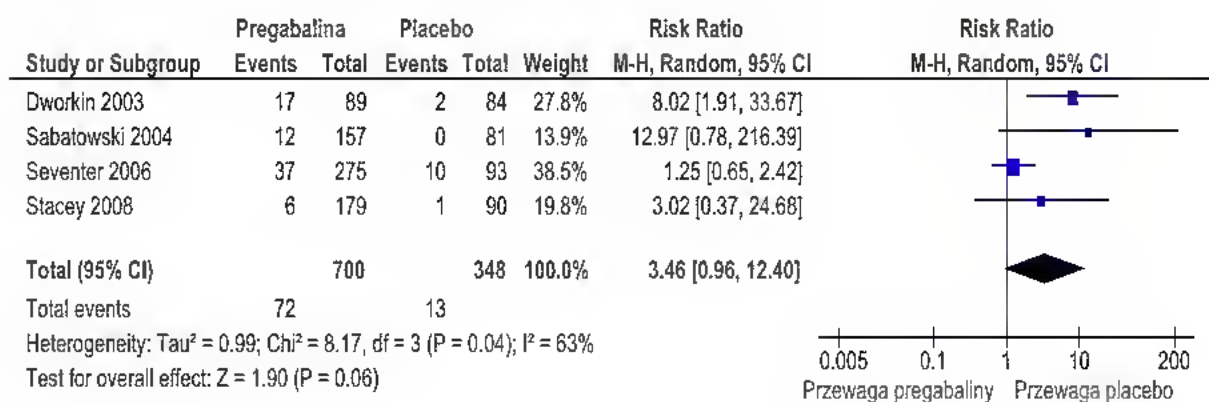
Metaanaliza danych dla dawek 150 mg/d i 600 mg/d nie wykazała istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia obrzęków obwodowych pomiędzy terapią pregabaliną a placebo (Tab. 33; Ryc. 26). W przypadku dawki pregabaliny 300 mg/d dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością ( $I^2=57\%$ ), a więc należy je interpretować z odpowiednią ostrożnością (Tab. 33; Ryc. 27).

**Tab. 33 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: obrzęki obwodowe.**

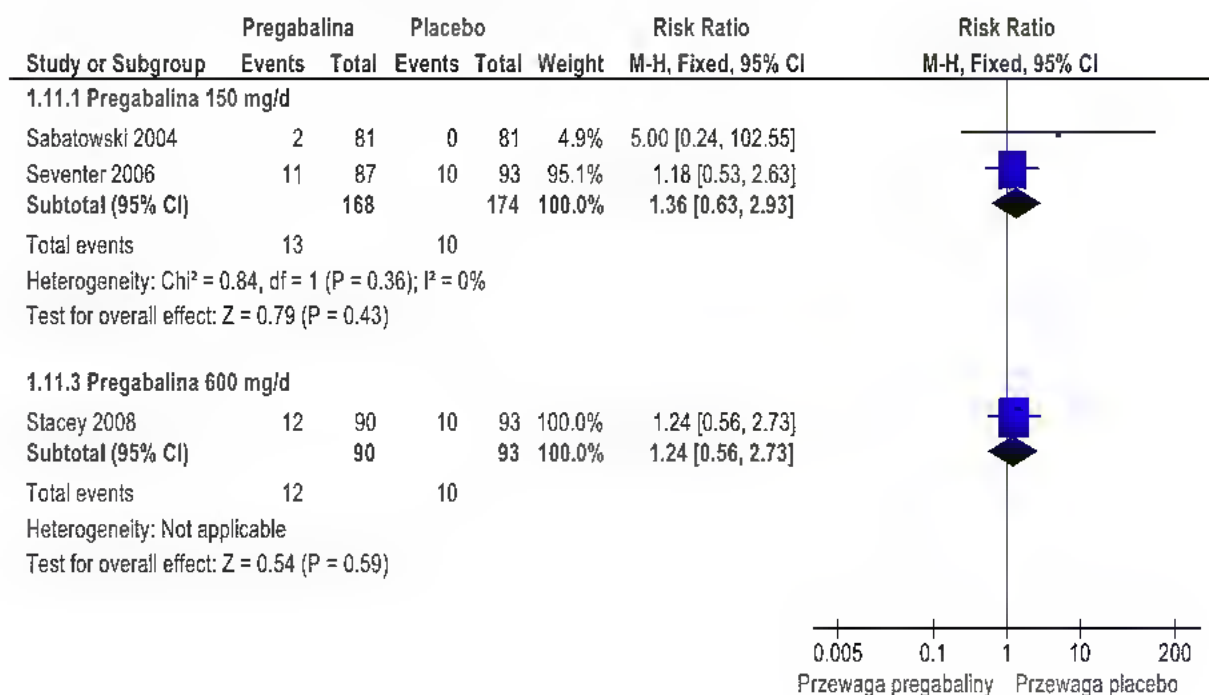
Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
<b>Dworkin 2003</b>	17	89	19,1	2	84	2,4	<0,001		
<b>Sabatowski 2004</b>	12	157	7,6	0	81	0	0,01	3,46 (0,96; 12,40)	-
<b>Seventer 2006</b>	37	275	13,5	10	93	10,8	0,592	p=0,06 $I^2=63\%$	
<b>Stacey 2008</b>	6	179	3,4	1	90	1,1	0,43		
Pregabalina 150 mg/d									
<b>Sabatowski 2004</b>	2	81	3	0	81	0	0,497	1,36 (0,63; 2,93)	-
<b>Seventer 2006</b>	11	87	12,6	10	93	10,8	0,817	p=0,43	
Pregabalina 300 mg/d									
<b>Sabatowski 2004</b>	10	76	13	0	81	0	0,001	3,05 (0,59; 15,64)	-
<b>Seventer 2006</b>	14	98	14,3	10	93	10,8	0,517	p=0,18 $I^2=57\%$	

Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Stacey 2008	3	88	3,4	1	90	1,1	0,365		
Pregabalina 600 mg/d									
Seventer 2006	12	90	13,3	10	93	10,8	0,653	1,24 (0,56; 2,73)	-
								p=0,59	

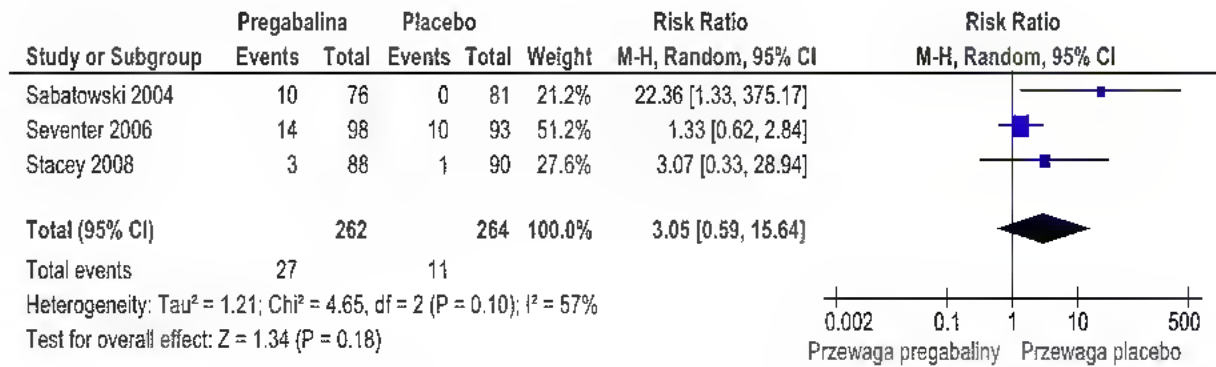
**Ryc. 25** Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: obrzęki obwodowe.



**Ryc. 26** Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 600 mg/d w porównaniu z placebo: obrzęki obwodowe.



**Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawce 300 mg/d w porównaniu z placebo: obrzęki obwodowe**



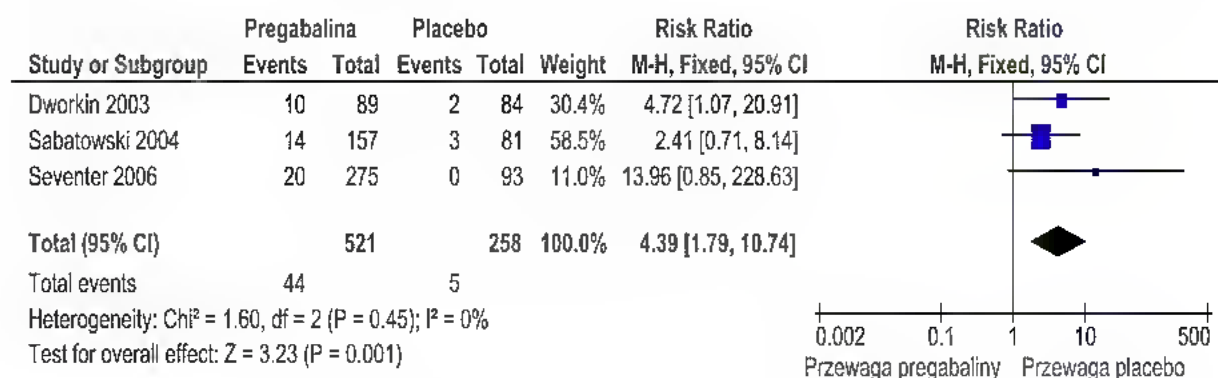
#### 4.2.7.4.4 Suchość w ustach

Częstość występowania suchości w ustach analizowano u pacjentów uczestniczących w badaniach: Dworkin 2003, Sabatowski 2004 i Seventer 2006. Metaanaliza danych z wymienionych badań wykazała, że zastosowanie pregabaliny zwiększa ryzyko występowania suchości w ustach u pacjentów względem placebo (RR=4,39; 95% CI: 1,79; 10,74; p=0,001; Tab. 34; Ryc. 28). Analiza danych dla dawek 150 mg/d i 600 mg/d wskazała na znamienne większe ryzyko suchości w ustach w tych grupach w porównaniu z placebo, natomiast dla dawki 300 mg/d nie stwierdzono istotnie większego ryzyka wystąpienia omawianego zdarzenia niepożądanego w porównaniu z placebo (RR= 2,79; 95% CI: 0,83; 9,42; p=0,1; Tab. 34; Ryc. 29).

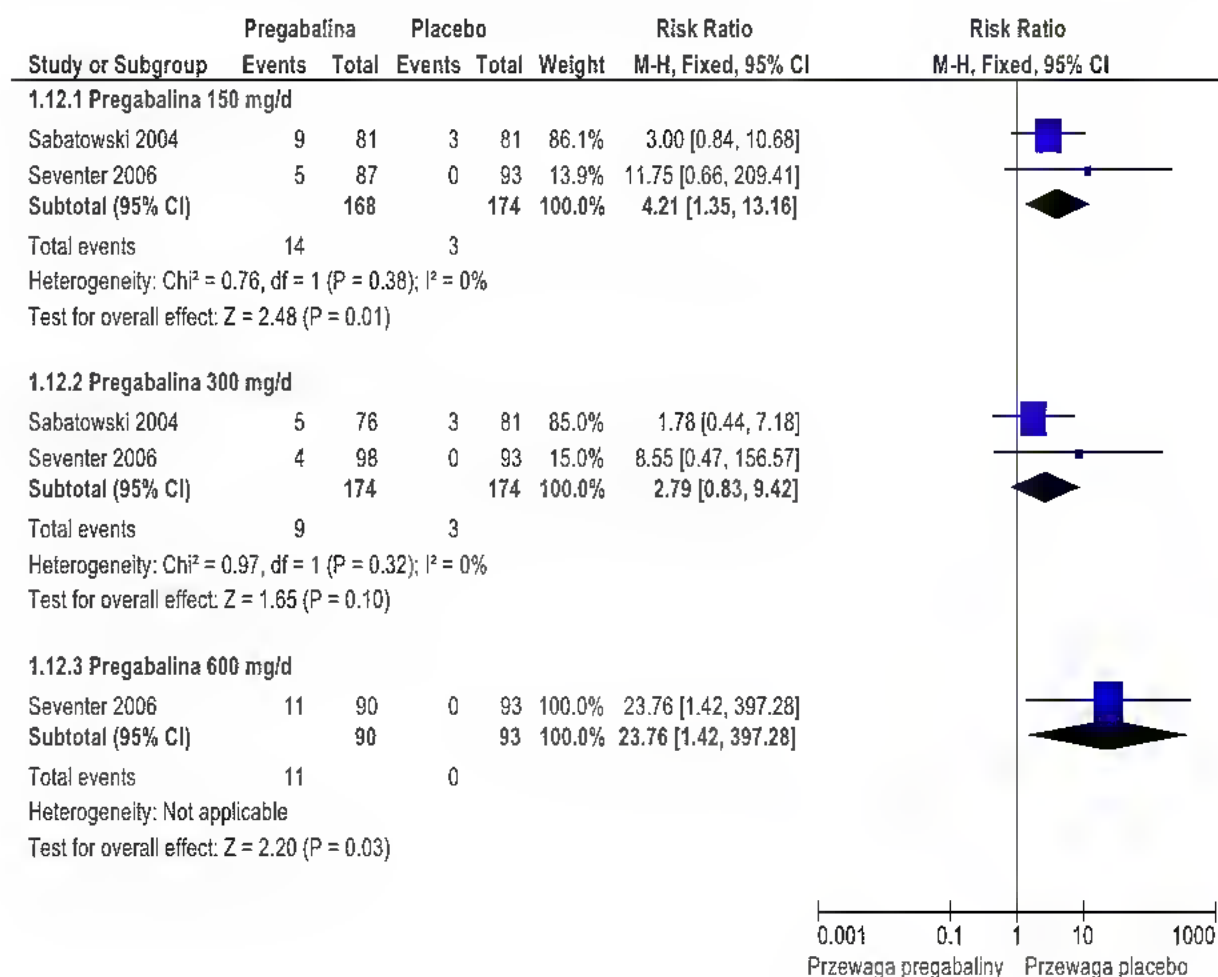
**Tab. 34 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: suchość w ustach.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
<b>Dworkin 2003</b>	10	89	11,2	2	84	2,4	0,033	<b>4,39</b> <b>(1,79;</b> <b>10,74)</b>	<b>0,07</b> <b>(0,04;</b> <b>0,1)</b>
<b>Sabatowski 2004</b>	14	157	8,9	3	81	4	0,187		
<b>Seventer 2006</b>	20	275	7,3	0	93	0	0,003		
Pregabalina 150 mg/d									
<b>Sabatowski 2004</b>	9	81	11	3	81	4	0,131	<b>4,21</b> <b>(1,35;</b> <b>13,16)</b>	<b>0,07</b> <b>(0,02;</b> <b>0,11)</b>
<b>Seventer 2006</b>	5	87	5,7	0	93	0	0,025		
Pregabalina 300 mg/d									
<b>Sabatowski 2004</b>	5	76	7	3	81	4	0,485	2,79 (0,83; 9,42)	-
<b>Seventer 2006</b>	4	98	4,1	0	93	0	0,122		
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	11	90	12,2	0	93	0	<0,001	<b>23,76</b> <b>(1,42;</b> <b>397,28)</b>	<b>0,12</b> <b>(0,05;</b> <b>0,19)</b>
								<b>p=0,03</b>	<b>p&lt;0,001</b>

**Ryc. 28** Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: suchość w ustach.



**Ryc. 29** Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d w porównaniu z placebo: suchość w ustach.



#### 4.2.7.4.5 Ból głowy

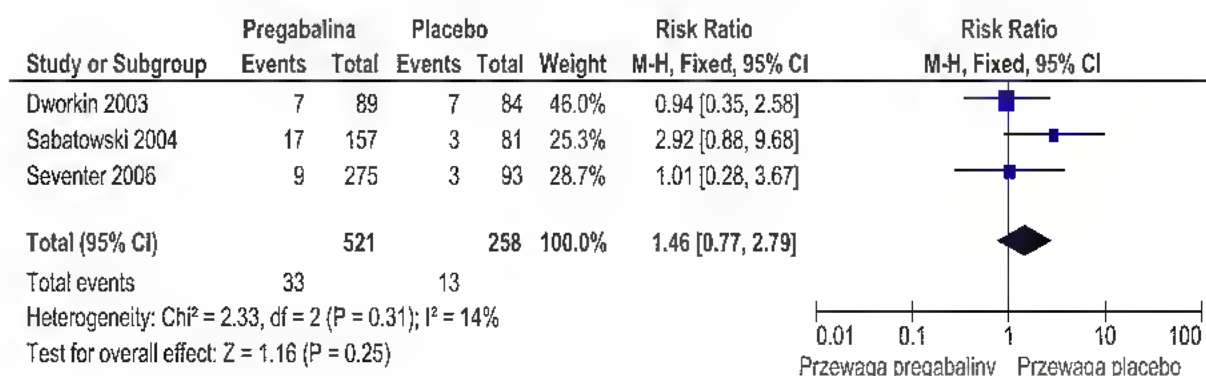
Występowanie bólu głowy oceniano u pacjentów w badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006. Metaanaliza danych wykazała brak znamiennej różnicy w ryzyku występowania bólu głowy u pacjentów z grupy pregabaliny w porównaniu z placebo (RR=1,46; 95% CI: 0,77; 2,79; p=0,25; Tab. 35; Ryc. 30).

Metaanalizy danych dla poszczególnych dawek pregabaliny (150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d) również wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku występowania bólu głowy u pacjentów z grup pregabaliny w porównaniu z placebo (Tab. 35; Ryc. 31 i Ryc. 32). Analiza dla dawki pregabaliny 300 mg/d charakteryzowała się dużą heterogenicznością danych ( $I^2=64\%$ ), dlatego jej wyniki należy interpretować z odpowiednią ostrożnością.

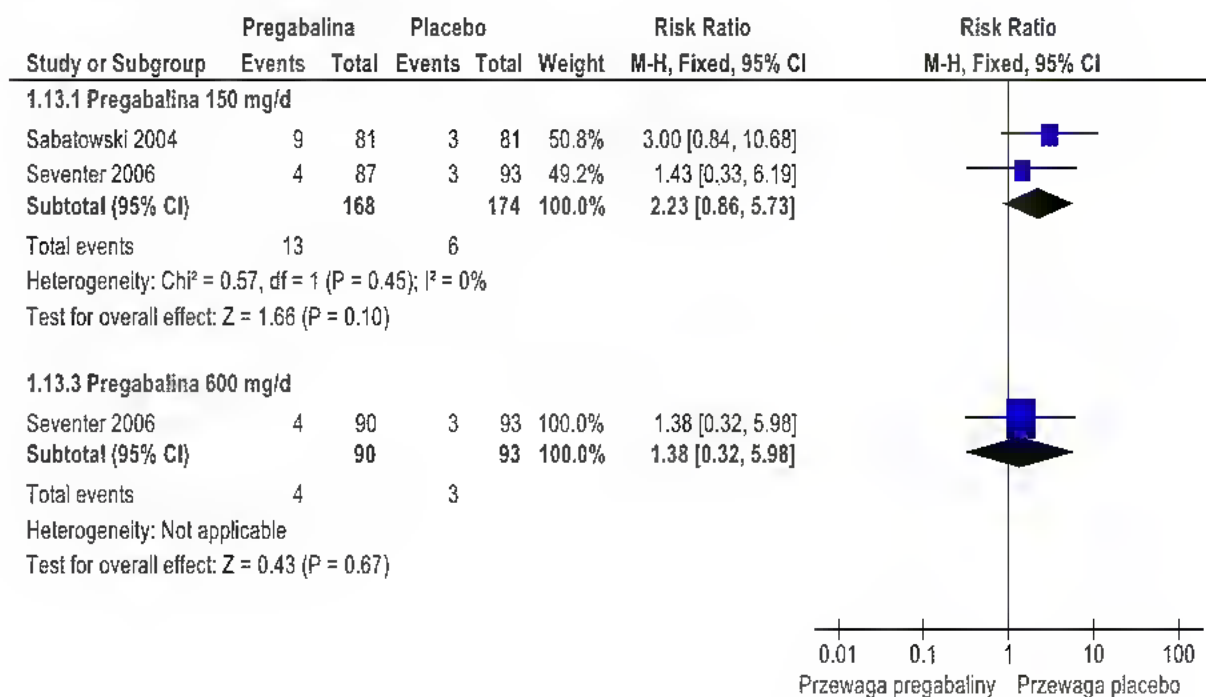
**Tab. 35 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: ból głowy.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
Dworkin 2003	7	89	7,9	7	84	8,3	1		
Sabatowski 2004	17	157	10,8	3	81	4	0,083	1,46 (0,77; 2,79)	-
Seventer 2006	9	275	3,3	3	93	3,2	1	p=0,25	
Pregabalina 150 mg/d									
Sabatowski 2004	9	81	11	3	81	4	0,131	2,23 (0,86; 5,73)	-
Seventer 2006	4	87	4,6	3	93	3,2	0,713	p=0,1	
Pregabalina 300 mg/d									
Sabatowski 2004	8	76	11	3	81	4	0,122	1,16 (0,14; 9,65)	-
Seventer 2006	1	98	1	3	93	3,2	0,358	p=0,89 $I^2=64\%$	
Pregabalina 600 mg/d									
Seventer 2006	4	90	4,4	3	93	3,2	0,718	1,38 (0,32; 5,98)	-
								p=0,67	

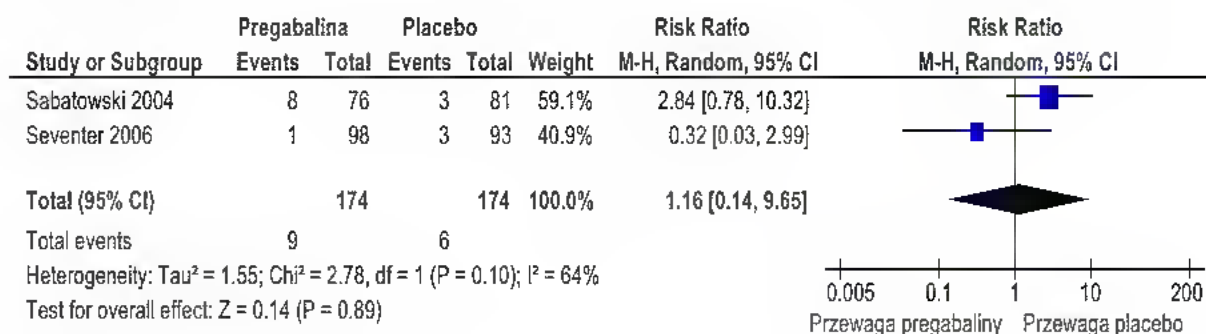
**Ryc. 30 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: ból głowy.**



**Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 600 mg/d w porównaniu z placebo: ból głowy.**



**Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawce 300 mg/d w porównaniu z placebo: ból głowy**



#### 4.2.7.4.6 Dezorientacja

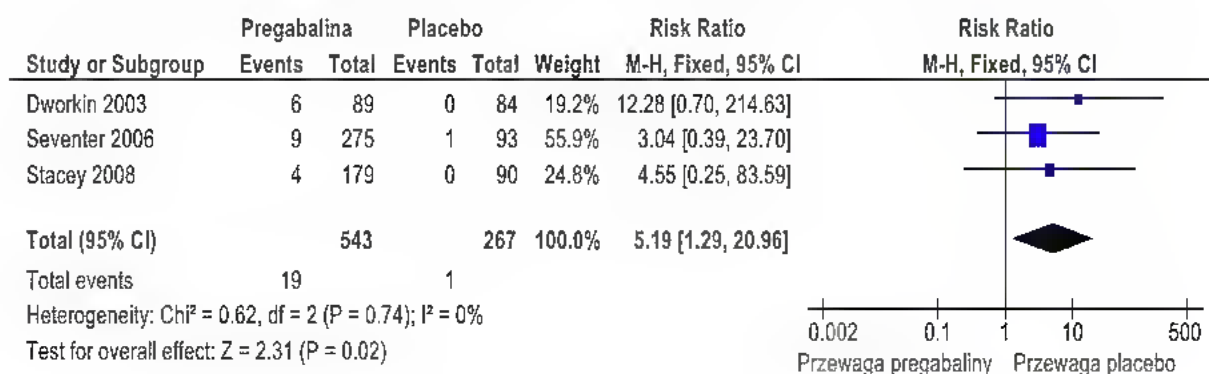
Częstość występowania dezorientacji oceniano w badaniach Dworkin 2003, Seventer 2006 i Stacey 2008. Łączna analiza danych wskazuje, iż stosowane pregabaliny wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia dezorientacji w porównaniu z placebo (RR=5,19; 95% CI: 1,29; 20,96; p=0,02; Tab. 36; Ryc. 33). Metaanalizy danych dla poszczególnych dawek pregabaliny (150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d) wskazały jednak na brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia dezorientacji pomiędzy grupami pregabaliny w poszczególnych dawkach a placebo (Tab. 36; Ryc. 34).

**Tab. 36 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: dezorientacja.**

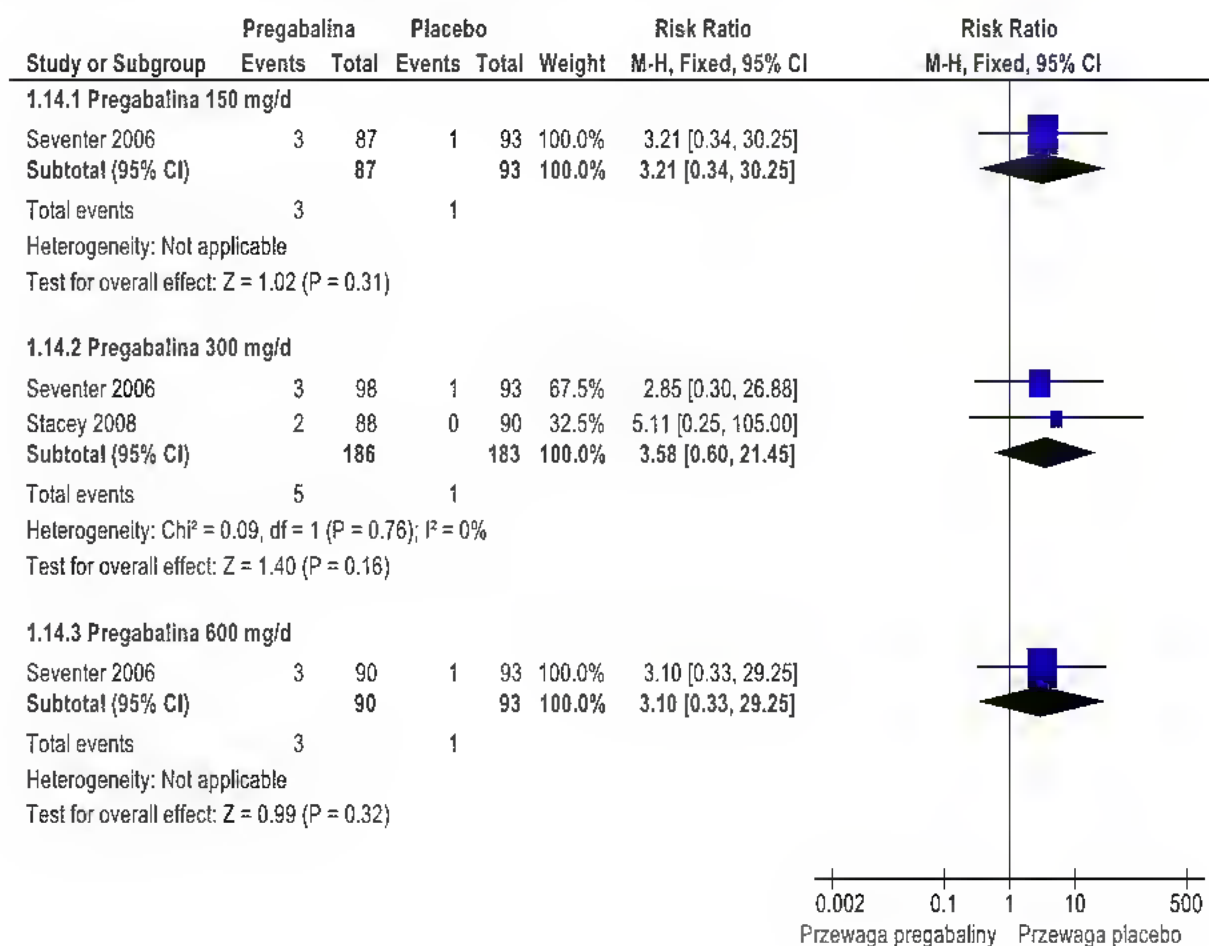
Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
<b>Dworkin 2003</b>	6	89	6,7	0	84	0	0,029	<b>5,19</b>	<b>0,03</b>
<b>Seventer 2006</b>	9	275	3,3	1	93	1,1	0,462	<b>(1,29; 20,96)</b>	<b>(0,01; 0,05)</b>
<b>Stacey 2008</b>	4	179	2,2	0	90	0	0,304	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,002</b>
Pregabalina 150 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	3	87	3,4	1	93	1,1	0,355	3,21 (0,34; 30,25)	-
								p=0,31	
Pregabalina 300 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	3	98	3,1	1	93	1,1	0,622	3,58 (0,60; 21,45)	-
<b>Stacey 2008</b>	2	88	2,3	0	90	0	0,243	p=0,16	
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	3	90	3,3	1	93	1,1	0,363	3,10 (0,33; 29,25)	-
								p=0,32	



**Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: dezorientacja.**



**Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: dezorientacja.**



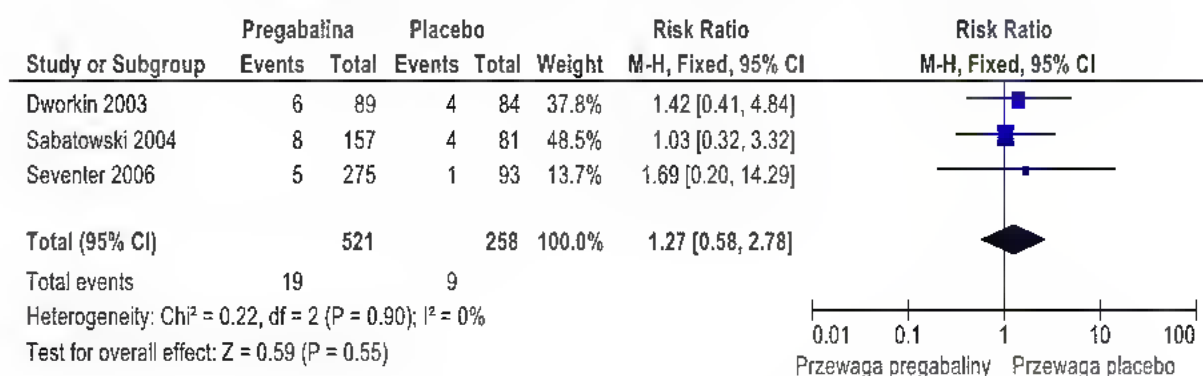
#### 4.2.7.4.7 Biegunka

W badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004 i Seventer 2006 oceniano ryzyko występowania biegunki w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo. Metaanaliza danych nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia biegunki (RR=1,27; 95% CI: 0,58; 2,78; p=0,55; Tab. 37; Ryc. 35). Metaanalizy danych dla poszczególnych dawek pregabaliny (150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d) również wskazały na brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia biegunki pomiędzy grupami pregabaliny w poszczególnych dawkach a placebo (Tab. 37; Ryc. 36).

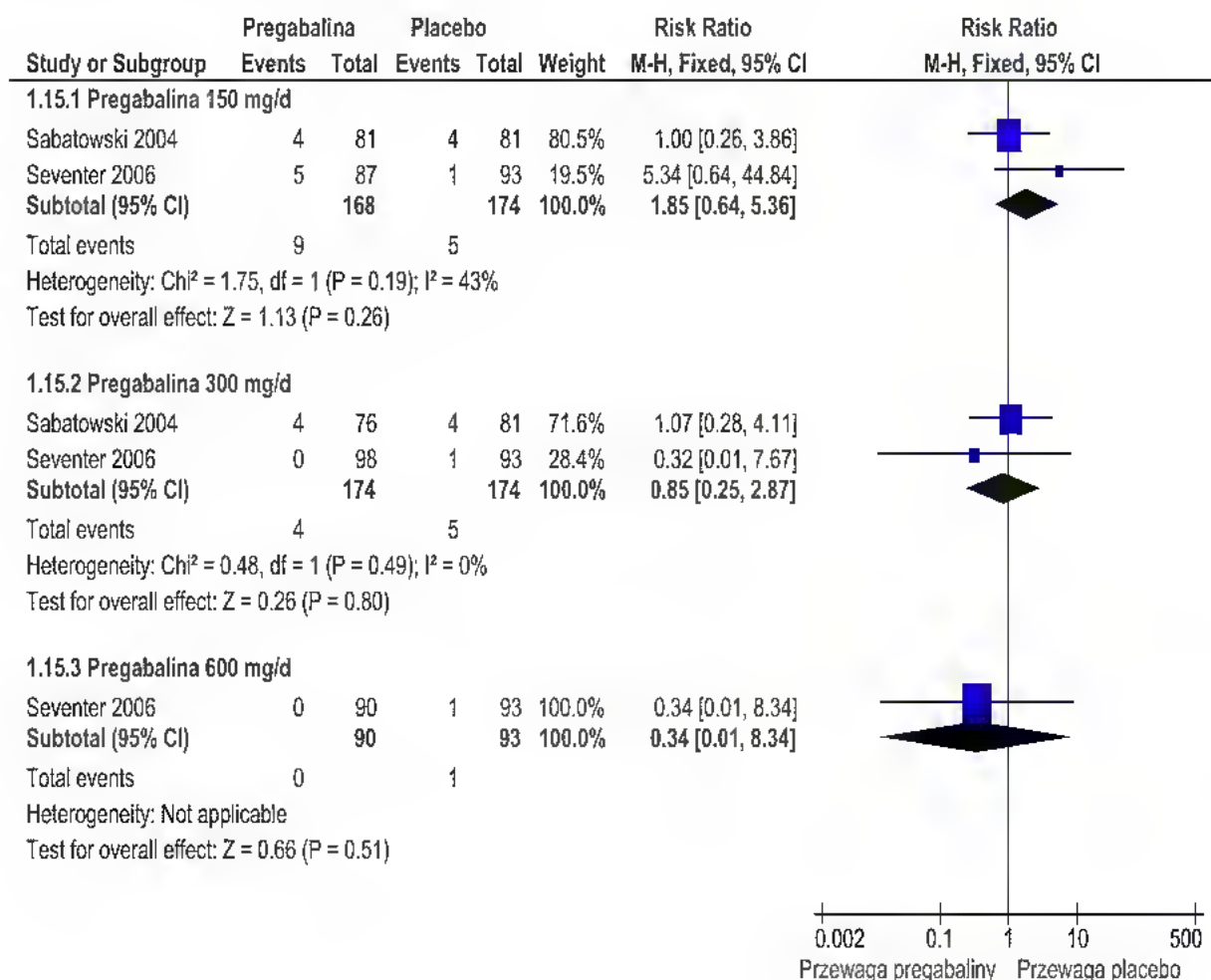
**Tab. 37 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: biegunka.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
<b>Dworkin 2003</b>	6	89	6,7	4	84	4,8	0,748		
<b>Sabatowski 2004</b>	8	157	5,1	4	81	5	1	1,27 (0,58; 2,78)	-
<b>Seventer 2006</b>	5	275	1,8	1	93	1,1	1	p=0,55	
Pregabalina 150 mg/d									
<b>Sabatowski 2004</b>	4	81	5	4	81	5	1	1,85 (0,64; 5,36)	-
<b>Seventer 2006</b>	5	87	5,4	1	93	1,1	0,108	p=0,26	
Pregabalina 300 mg/d									
<b>Sabatowski 2004</b>	4	76	5	4	81	5	1	0,58 (0,25; 2,87)	-
<b>Seventer 2006</b>	0	98	0	1	93	1,1	0,487	p=0,8	
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	0	90	0	1	93	1,1	1	0,34 (0,01; 8,34)	-
								p=0,51	

**Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: biegunka.**



**Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: biegunka.**



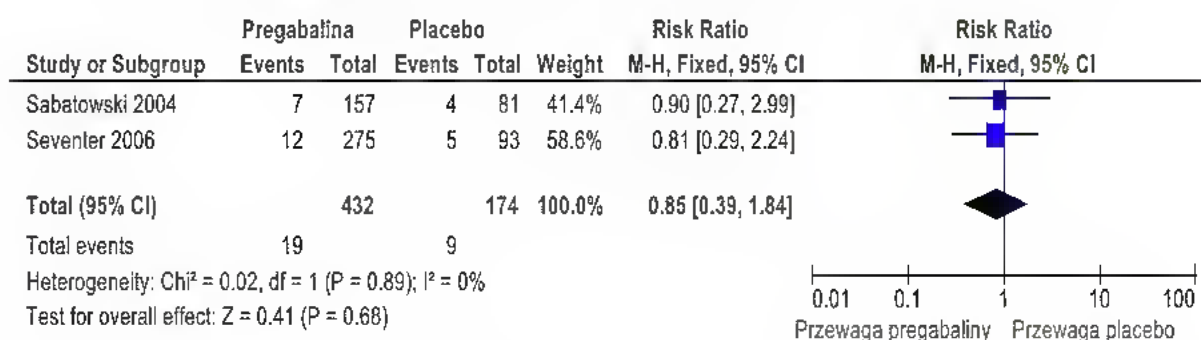
#### 4.2.7.4.8 Astenia

W badaniu Sabatowski 2004 i Seventer 2006 oceniano ryzyko astenii u pacjentów włączonych do badania. Metaanaliza danych wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia astenii między grupą pregabaliny a placebo (RR=0,85; 95% CI: 0,39; 1,84; p=0,68; Tab. 38; Ryc. 37). Analiza danych dla poszczególnych dawek pregabaliny (150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d) wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku astenii pomiędzy każdą ocenianą dawką pregabaliny a placebo (Tab. 38; Ryc. 38).

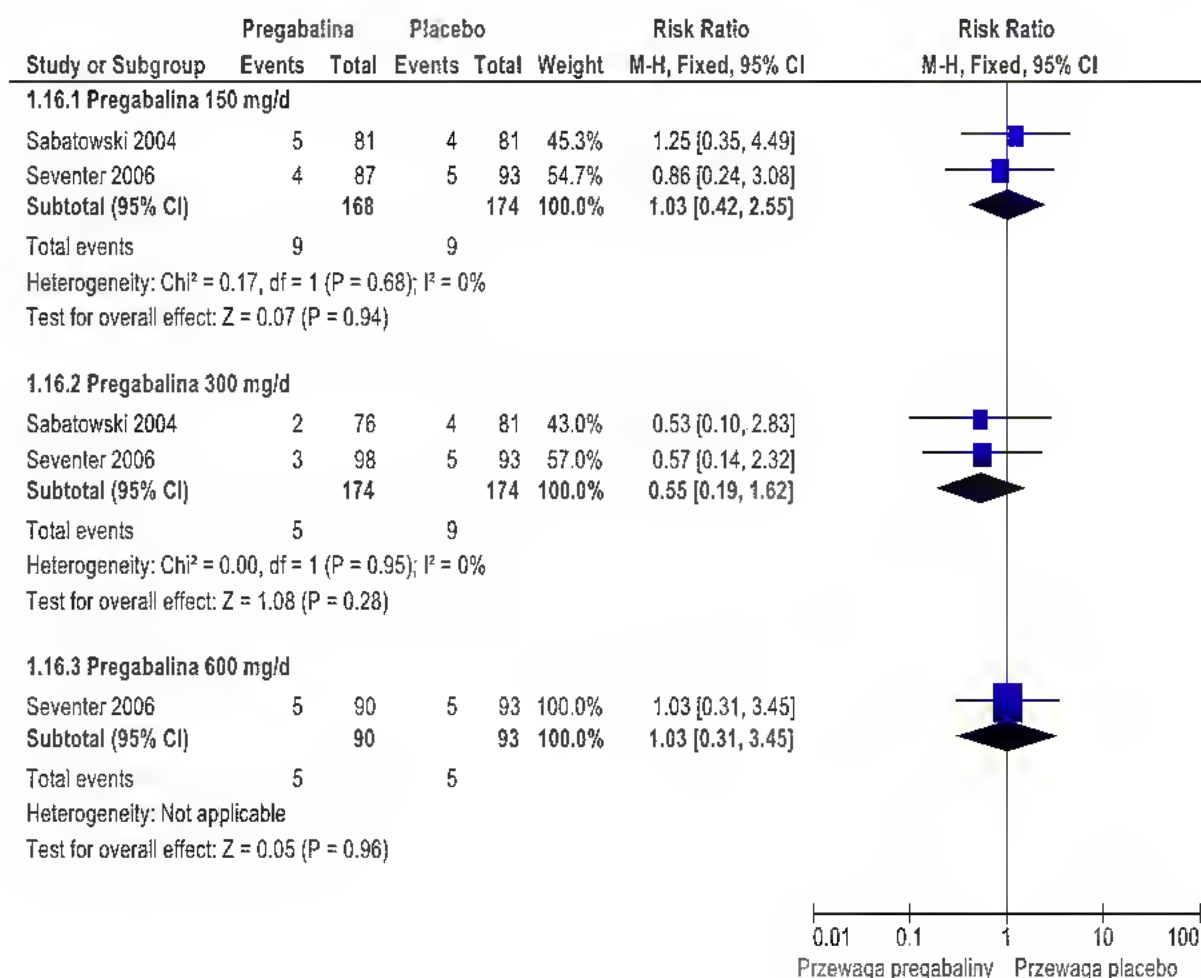
**Tab. 38 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: astenia.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
<b>Sabatowski 2004</b>	7	157	4,5	4	81	5	1	0,85 (0,39; 1,84) p=0,68	-
<b>Seventer 2006</b>	12	275	4,4	5	93	5,4	0,775		
Pregabalina 150 mg/d									
<b>Sabatowski 2004</b>	5	81	6,0	4	81	5	1	1,03 (0,42; 2,55) p=0,94	-
<b>Seventer 2006</b>	4	87	4,6	5	93	5,4	1		
Pregabalina 300 mg/d									
<b>Sabatowski 2004</b>	2	76	3,0	4	81	5	0,682	0,55 (0,19; 1,62) p=0,28	-
<b>Seventer 2006</b>	3	98	3,1	5	93	5,4	0,489		
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	5	90	5,6	5	93	5,4	1	1,03 (0,31; 3,45) p=0,96	-

**Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: astenia.**



**Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: astenia.**



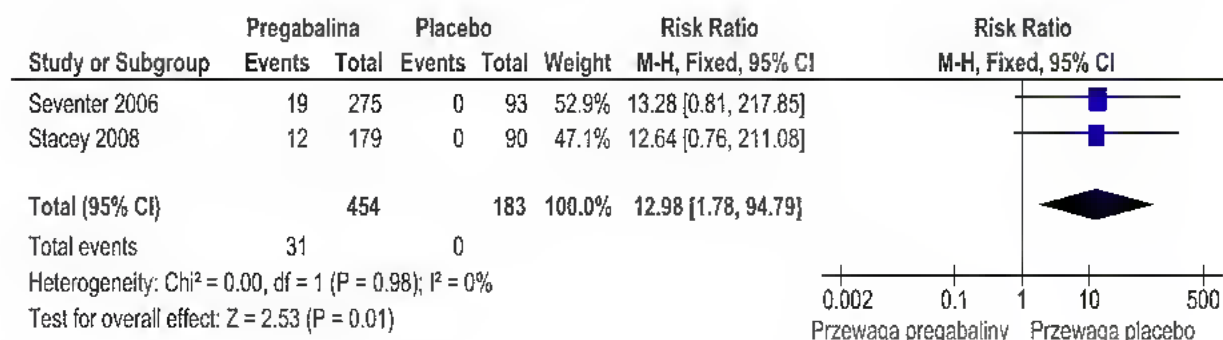
#### 4.2.7.4.9 Przyrost masy ciała

Częstość występowania przyrostu masy ciała analizowano w badaniach Seventer 2006 i Stacey 2008. Metaanaliza danych z wymienionych badań wykazała występowanie istotnego ryzyka przyrostu masy ciała w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo (RR=12,98; 95% CI: 1,78; 94,79; p=0,01; Tab. 39; Ryc. 39). Metaanaliza dla pregabaliny w dawce 300 mg/d również wskazała na większe ryzyko przyrostu masy ciała w tej grupie pregabaliny w porównaniu z placebo, a dla pregabaliny w dawce 600 mg/d na tendencję do większego ryzyka przyrostu masy ciała. W przypadku pregabaliny w dawce 150 mg/d nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia omawianego zdarzenia niepożądanego w porównaniu z placebo (Tab. 39; Ryc. 40).

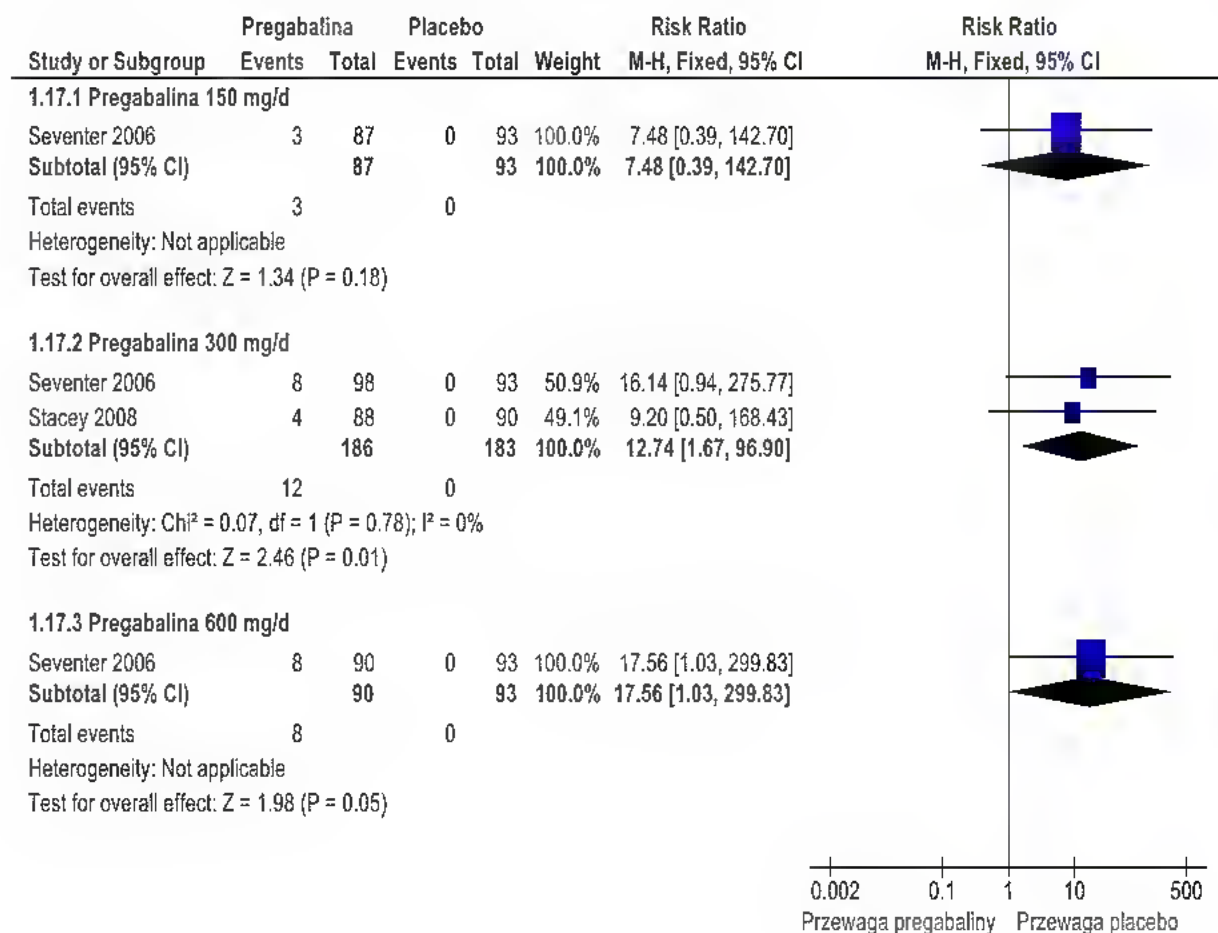
**Tab. 39 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: przyrost masy ciała.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		p	p
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
<b>Seventer 2006</b>	19	275	6,9	0	93	0	0,005	<b>12,98</b>	<b>0,07</b>
<b>Stacey 2008</b>	12	179	6,7	0	90	0	0,01	<b>94,79</b>	<b>0,09</b>
								<b>p=0,01</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Pregabalina 150 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	3	87	3,4	0	93	0	0,111	7,48 [0,39; 142,70]	-
								p=0,18	
Pregabalina 300 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	8	98	8,2	0	93	0	0,007	<b>12,74</b>	<b>0,06</b>
<b>Stacey 2008</b>	4	88	4,5	0	90	0	0,058	<b>96,90</b>	<b>0,1</b>
								<b>p=0,01</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	8	90	8,9	0	93	0	0,003	17,56 [1,03; 299,83]	-
								p=0,05	

**Ryc. 39** Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: przyrost masy ciała.



**Ryc. 40** Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d w porównaniu z placebo: przyrost masy ciała.



#### 4.2.7.4.10 Ataksja

W badaniach Dworkin 2003 i Seventer 2006 analizowano ryzyko wystąpienia ataksji u pacjentów włączonych do badania. Metaanaliza danych wskazała na istotnie większe ryzyko wystąpienia ataksji u pacjentów z grupy pregabaliny w porównaniu z placebo (RR=13,28; 95% CI: 1,73; 101,58; p=0,01; Tab. 40; Ryc. 41).

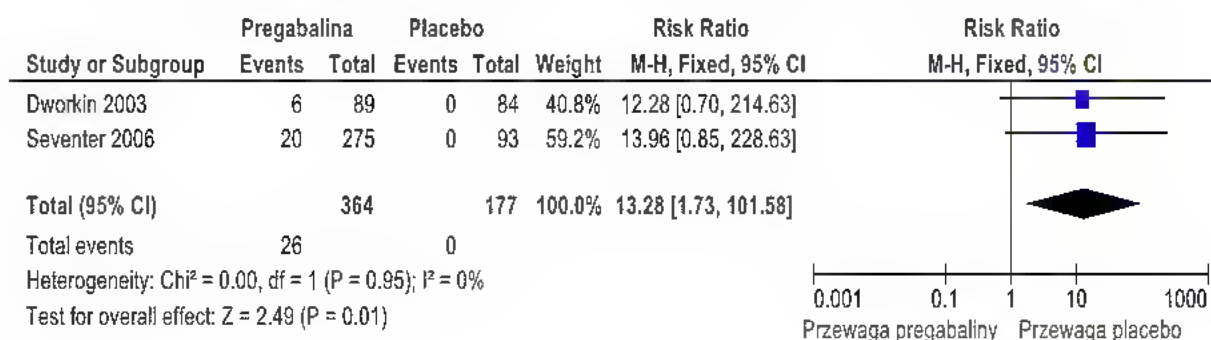
Analiza danych dla poszczególnych dawek pregabaliny nie wykazała istotnie większego ryzyka wystąpienia ataksji w grupie pregabaliny w dawkach 150 mg/d i 300 mg/d w porównaniu z placebo (p=0,18 i p=0,09). Natomiast w grupie pregabaliny 600 mg/d ryzyko wystąpienia ataksji było istotnie większe niż w grupie placebo (RR=23,76; 95% CI: 1,42; 397,28; p=0,03; Tab. 40).

**Tab. 40 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: ataksja.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
<b>Dworkin 2003</b>	6	89	6,7	0	84	0	0,029	<b>13,28</b> <b>(1,73;</b> <b>101,58)</b>	<b>0,07</b> <b>(0,04;</b> <b>0,1)</b>
<b>Seventer 2006</b>	20	275	7,3	0	93	0	0,003	<b>p=0,01</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Pregabalina 150 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	3	87	3,4	0	93	0	0,111	7,48 [0,39; 142,70) p=0,18	-
Pregabalina 300 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	6	98	6,1	0	93	0	0,029	12,34 {0,71; 216,09) p=0,09	-
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	11	90	12,2	0	93	0	<0,001	<b>23,76</b> <b>(1,42;</b> <b>397,28)</b> <b>p=0,03</b>	<b>0,12</b> <b>(0,05;</b> <b>0,19)</b> <b>p&lt;0,001</b>



**Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: ataksja.**



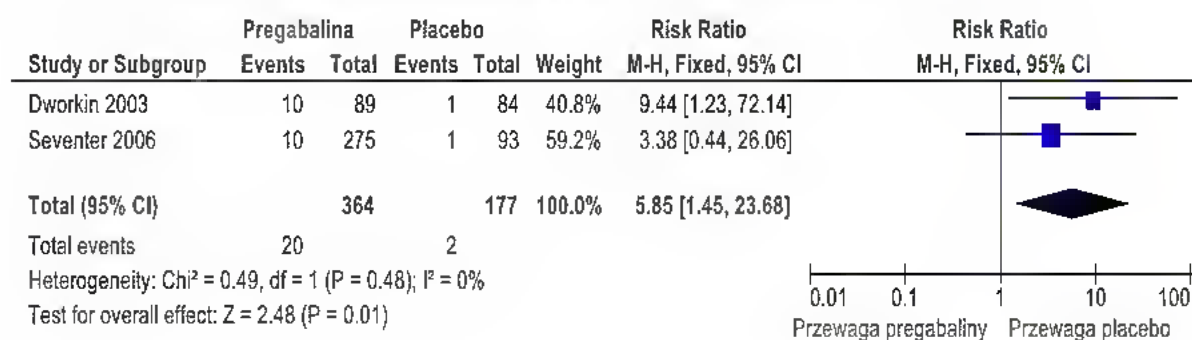
#### 4.2.7.4.11 Niedowidzenie

Ryzyko wystąpienia niedowidzenia oceniano w badaniach Dworkin 2003 i Seventer 2006. Łączna analiza danych wskazała na znamienne większe ryzyko wystąpienia niedowidzenia w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo (RR=5,85; 95% CI: 1,45; 23,68; p=0,01; Tab. 41; Ryc. 42).

Analiza danych dla poszczególnych dawek pregabaliny (150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d) nie wykazała jednak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia omawianego zdarzenia niepożądanego w przypadku żadnej z dawek w porównaniu z placebo (p>0,05, Tab. 41).

**Tab. 41 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: niedowidzenie.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
Dworkin 2003	10	89	11,2	1	84	1,2	0,01	5,85 (1,45; 23,68)	0,05 (0,02; 0,09)
Seventer 2006	10	275	3,6	1	93	1,1	0,303	p=0,01	p=0,001
Pregabalina 150 mg/d									
Seventer 2006	2	87	2,3	1	93	1,1	0,611	2,14 [0,20; 23,16] p=0,532	-
Pregabalina 300 mg/d									
Seventer 2006	3	98	3,1	1	93	1,1	0,622	2,85 [0,30; 26,89] p=0,3611	-
Pregabalina 600 mg/d									
Seventer 2006	5	90	5,6	1	93	1,1	0,114	5,17 [0,62; 43,36] p=0,1303	-

**Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: niedowidzenie.**


#### 4.2.7.4.12 Podwójne widzenie

W badaniach Seventer 2006 i Stacey 2008 oceniano częstość występowania podwójnego widzenia. Metaanaliza danych wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia podwójnego widzenia pomiędzy grupą pregabaliny a placebo (RR=3,40; 95% CI: 0,44; 26,57; p=0,24; Tab. 42; Ryc. 43).

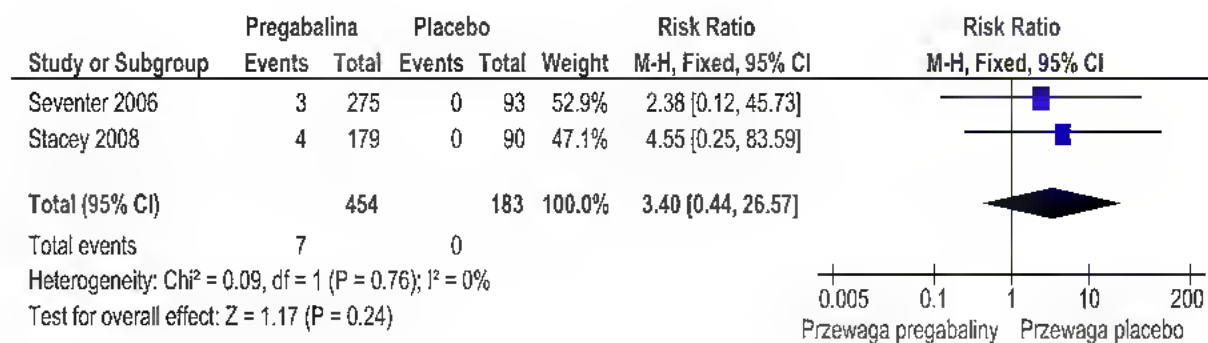
Analiza danych dla poszczególnych dawek pregabaliny wykazała, iż zdarzenie niepożądane było raportowane jedynie w przypadku dawki 300 mg/d (Stacey 2008) i 600 mg/d

(Seventer 2006). Nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia podwójnego widzenia pomiędzy opisanymi dawkami a placebo ( $p > 0,05$ , Tab. 42).

**Tab. 42 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: podwójne widzenie.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
<b>Seventer 2006</b>	3	275	1,1	0	93	0	0,575	3,40 [0,44; 26,57] p=0,24	-
<b>Stacey 2008</b>	4	179	2,2	0	90	0	0,304		
Pregabalina 150 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	0	87	0	0	93	0	-	-	-
Pregabalina 300 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	0	98	0	0	93	0	-	7,16 [0,38; 138,58] p=0,19	-
<b>Stacey 2008</b>	3	88	3,4	0	90	0	0,119		
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	3	90	3,3	0	93	0	0,117	7,23 [0,38; 138,03] p=0,19	-

**Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: podwójne widzenie.**



#### 4.2.7.4.13 Zaburzenia widzenia

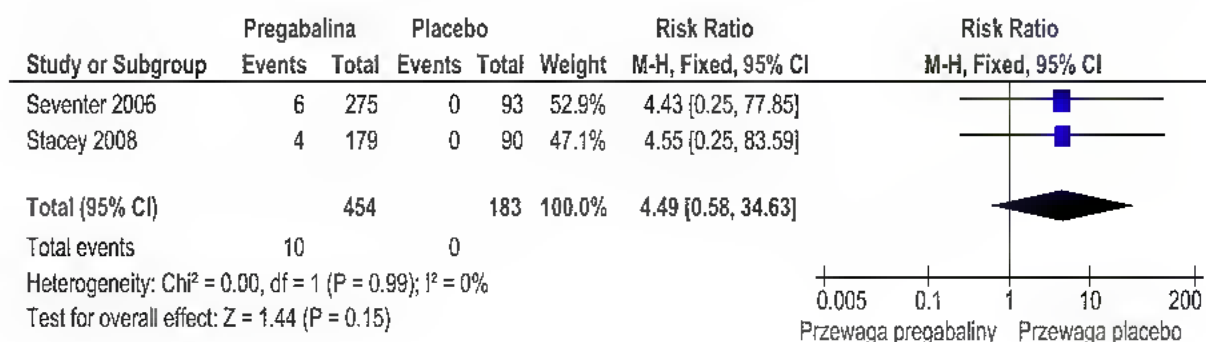
W badaniach Seventer 2006 i Stacey 2008 oceniano częstość występowania zaburzeń widzenia. Nie wykazano istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia zaburzeń widzenia pomiędzy grupą pregabaliny a placebo (RR=4,49; 95% CI: 0,58; 34,63; p=0,15; Tab. 43; Ryc. 44).

Analiza danych dla poszczególnych dawek pregabaliny (150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d) wykazała, iż zdarzenie niepożądane było raportowane jedynie w przypadku dawki 300 mg/d i 600 mg/d (Seventer 2006). Nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia zaburzeń widzenia pomiędzy opisanymi dawkami a placebo (p>0,05, Tab. 43).

**Tab. 43 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: zaburzenia widzenia.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI) P	RD (95% CI) P
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
<b>Seventer 2006</b>	6	275	2,2	0	93	0	0,344	4,49 [0,58; 34,63] p=0,15	-
<b>Stacey 2008</b>	4	179	2,2	0	90	0	0,304		
Pregabalina 150 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	0	87	0	0	93	0	-	-	-
Pregabalina 300 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	2	98	2	0	93	0	0,498	4,75 [0,23; 97,60] p=0,3126	-
<b>Stacey 2008</b>	0	88	0	0	90	0	-		
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	4	90	4,4	0	93	0	0,057	9,30 [0,51; 170,24] p=0,1328	-

Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: zaburzenia widzenia.



#### 4.2.7.4.14 Ból

W badaniach Seventer 2006 i Stacey 2008 oceniano częstość występowania bólu u pacjentów. Metaanaliza danych badań nie wykazała istotnej różnicy w ryzyku występowania bólu w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo (RR=1,15; 95% CI: 0,28; 4,67; p=0,84; Tab. 44; Ryc. 45).

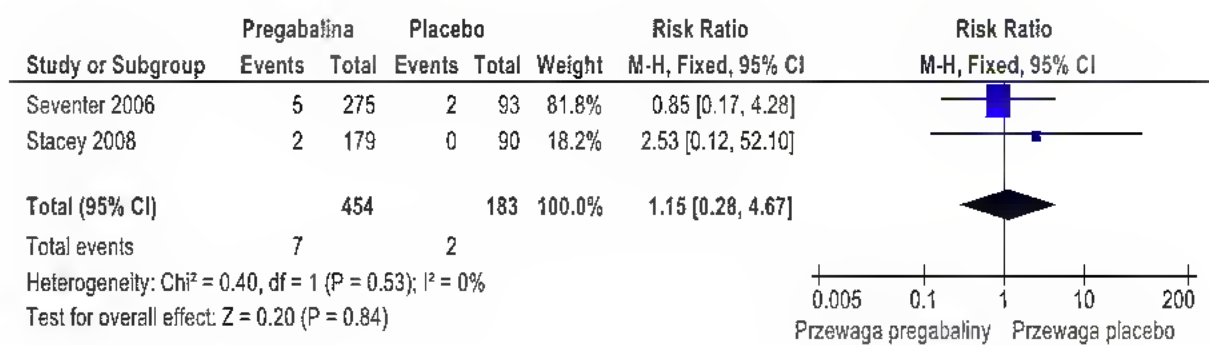
Analiza danych dla dawek pregabaliny 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d również nie wykazała istotnej różnicy w ryzyku wstępowania bólu w żadnej z grup pregabaliny w porównaniu z placebo (p>0,05, Tab. 44)

Tab. 44 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: ból.

Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
Seventer 2006	5	275	1,8	2	93	2,2	1	1,15 [0,28; 4,67]	-
Stacey 2008	2	179	1,1	0	90	0	0,553	p=0,84	
Pregabalina 150 mg/d									
Seventer 2006	2	87	2,3	2	93	2,2	1	1,07 [0,15; 7,42]	-
Pregabalina 300 mg/d									
Seventer 2006	3	98	3,1	2	93	2,2	0,674	1,42 [0,24; 8,33]	-
								p=0,6952	

Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Stacey 2008	0	88	0	0	90	0	-	-	-
Pregabalina 600 mg/d									
Seventer 2006	0	90	0	2	93	2,2	0,498	0,19 (0,01; 3,90) p=0,2815	-

**Ryc. 45 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: ból.**



#### 4.2.7.4.15 Zaburzenia chodu

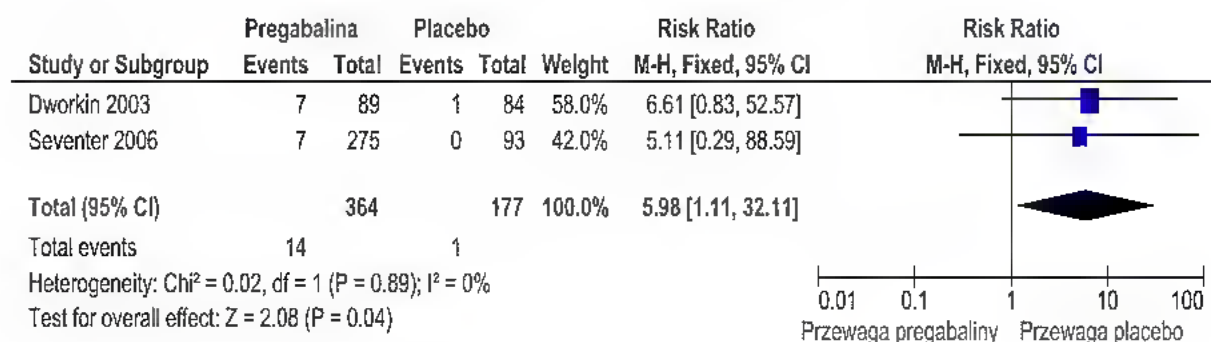
Zaburzenia chodu oceniano w badaniach Dworkin 2003 i Seventer 2006. Metaanaliza danych wskazała na znamienne większe ryzyko wystąpienia zaburzeń chodu w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo (RR=5,98; 95% CI: 1,11; 32,11; p=0,04; Tab. 45; Ryc. 46).

Analiza danych dla poszczególnych dawek pregabaliny nie wykazała jednak istotnie większego ryzyka wystąpienia zaburzeń chodu w grupach pregabaliny 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo (p>0,05, Tab. 45).

**Tab. 45 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: zaburzenia chodu.**

Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI)	RD (95% CI)
	n	N	%	n	N	%		P	P
Pregabalina (dane dla wszystkich zastosowanych dawek)									
<b>Dworkin 2003</b>	7	89	7,9	1	84	1,2	1	<b>5,98</b> <b>(1,11;</b> <b>32,11)</b>	<b>0,04</b> <b>(0,01;</b> <b>0,07)</b>
<b>Seventer 2006</b>	7	275	2,5	0	93	0	0,199	<b>p=0,04</b>	<b>p=0,003</b>
Pregabalina 150 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	1	87	1,1	0	93	0	0,483	3,20 [0,13; 77,63] p=0,4739	-
Pregabalina 300 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	2	98	2	0	93	0	0,498	4,75 [0,23; 97,60] p=0,3126	-
Pregabalina 600 mg/d									
<b>Seventer 2006</b>	4	90	4,4	0	93	0	0,057	9,30 [0,51; 170,24] p=0,1328	-

**Ryc. 46 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: zaburzenia chodu.**



#### 4.2.7.4.16 Inne zdarzenia niepożądane

W tabeli poniżej zestawiono rzadziej występujące zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006 i Stacey 2008.

**Tab. 46 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: rzadziej występujące zdarzenia niepożądane.**

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Amnezja	Stacey 2008	2	179	1,1	0	90	0	0,553	2,53 (0,12; 52,11) p=0,5481	-
Brak koordynacji	Seventer 2006	6	275	2,2	0	93	0	0,344	4,43 (0,25; 77,85) p=0,3091	-
Drżenie	Stacey 2008	4	179	2,2	0	90	0	0,304	4,55 (0,25; 83,60) p=0,3076	-
Infekcja	Sabatowski 2004	7	157	4,5	0	81	0	0,099	7,78 (0,45; 134,62) p=0,1582	-
Stan splątania	Stacey 2008	6	179	3,4	0	90	0	0,183	6,57 (0,37; 115,39) p=0,1978	-
Nadmierna potliwość	Stacey 2008	2	179	1,1	1	90	1,1	1	1,01 (0,09; 10,94) p=0,9964	-
Nudności	Seventer 2006	3	275	1,1	5	93	5,4	0,027	<b>0,20 (0,05; 0,83)</b> p=0,0268	<b>-4,29 (-9,03; 0,46)</b> p=0,767



Zdarzenie niepożądane	Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Obrzęk	Seventer 2006	11	275	4,0	3	93	3,2	1	1,24 (0,35; 4,35) p=0,7369	-
Obrzęk stawów	Stacey 2008	2	179	1,1	1	90	1,1	1	1,01 (0,09; 10,94) p=0,9964	-
Obrzęk twarzy	Seventer 2006	8	275	2,9	2	93	2,2	1	1,35 (0,29; 6,26) p=0,6990	-
Ospalność	Stacey 2008	2	179	1,1	0	90	0	0,553	2,53 (0,12; 52,11) p=0,5481	-
Potliwość	Seventer 2006	1	275	0,4	3	93	3,2	0,051	0,11 (0,01; 1,07) p=0,0574	-
Stan euforyczny	Stacey 2008	4	179	2,2	0	90	0	0,304	4,55 (0,25; 83,60) p=0,3076	-
Słuczenie	Stacey 2008	2	179	1,1	0	90	0	0,553	2,53 (0,12; 52,11) p=0,5481	-
Upadek	Stacey 2008	3	179	1,7	0	90	0	0,553	3,54 (0,18; 67,78) p=0,4015	-
Vertigo	Stacey 2008	6	179	3,4	0	90	0	0,183	6,57 (0,37; 115,39) p=0,1978	-
Wzdęcia	Seventer 2006	4	275	1,5	2	93	2,2	0,645	0,68 (0,13; 3,63) p=0,6485	-
Wzmógłony apetyt	Stacey 2008	4	179	2,2	1	90	1,1	0,667	2,01 (0,23; 17,73) p=0,5292	-
Zaburzenia koordynacji	Stacey 2008	2	179	1,1	0	90	0	0,553	2,53 (0,12; 52,11) p=0,5481	-
Zaburzenia mowy	Dworkin 2003	5	89	5,6	0	84	0	0,059	10,39 (0,58; 185,05) p=0,1111	-

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Pregabalina			Placebo			P	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Zaburzenia myślenia	Seventer 2006	8	275	2,9	1	93	1,1	0,459	2,71 (0,34; 21,35) p=0,3450	-
Zaburzenia pamięci	Stacey 2008	3	179	1,7	0	90	0	0,553	3,54 (0,18; 67,78) p=0,4015	-
Zaburzenia równowagi	Stacey 2008	7	179	3,9	0	90	0	0,099	7,58 (0,44; 131,31) p=0,1638	-
Zaparcia	Seventer 2006	17	275	6,2	2	93	2,2	0,177	2,87 (0,68; 12,21) p=0,1524	-
Złe samopoczucie	Stacey 2008	6	179	3,4	0	90	0	0,183	6,57 (0,37; 115,39) p=0,1978	-
Zmęczenie	Stacey 2008	13	179	7,3	1	90	1,1	0,006	6,54 (0,87; 49,18) p=0,0683	-
Zmniejszenie stopnia świadomości	Stacey 2008	3	179	1,7	1	90	1,1	1	1,51 (0,16; 14,30) p=0,7202	-

#### **4.2.8 Bezpieczeństwo pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną**

W badaniach Achar 2012 i Achar 2013 przedstawiono bardzo ograniczoną ilość informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania pregabaliny i amitryptyliny.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w grupie amitryptyliny była suchość w ustach (48%), a w grupie pregabaliny zawroty głowy (36%). Stwierdzono, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych była 1,6 razy niższa niż w grupie pregabaliny w porównaniu z grupą amitryptyliny (OR=1,64; 95% CI: 0,46; 5,97; dane podane za publikacją).

W badaniu Achar 2012 żaden z pacjentów nie zrezygnował z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Do analizy klinicznej włączono 2 publikacje dotyczące skuteczności pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną w PHN, które opisywały jedno randomizowane badanie Achar 2012/2013 oraz 4 badania RCT, w których komparatorem dla pregabaliny było placebo (Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008). W odnalezionych badaniach nie uwzględniono subpopulacji z brakiem skuteczności co najmniej jednego uprzednio zastosowanego leczenia.

### **Pregabalina vs amitryptylina**

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest dostępność tylko jednego badania porównującego skuteczność pregabaliny z amitryptyliną, Achar 2012/2013, opisanego w dwóch publikacjach różniących się czasem trwania terapii (2 i 6 miesięcy). Badanie miało charakter randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą próby otwartej i zostało przeprowadzone w jednym ośrodku (Indie). Jakość badania została oceniona wg skali Jadad na 2 punkty. Obniżona ocena wynikała z braku zaślepienia w badaniu i zastosowania metody próby otwartej oraz mało klarownego opisu metody randomizacji.

Dodatkowym ograniczeniem analizy jest mała populacja włączona do badania, która charakteryzowała się nierównomiernym rozkładem płci (50 osób, przy czym 64% stanowili mężczyźni, a 36% kobiety). Zbyt mała liczebność próby mogła być powodem nie uzyskania istotności statystycznej w najbardziej rygorystycznym punkcie końcowym (całkowite ustąpienie objawów PHN po 6 miesiącach terapii). Do badania kwalifikowani byli jedynie pacjenci z PHN powyżej 40 roku życia.

W badaniu przedstawiono ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa pregabaliny i amitryptyliny w PHN. Brak jest informacji o rodzajach oraz częstotliwości występowania zdarzeń niepożądanych.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest brak możliwości wykonania metaanalizy danych dotyczących skuteczności ze względu na zbyt małą ilość publikacji.

### **Pregabalina vs placebo**

Do analizy klinicznej włączono 4 badania RCT z podwójnie ślełą próbą, których jakość została oceniona wg skali Jadad. Badania otrzymały od 3 do 5 punktów (średnio 4,25 punktu), a niższe oceny wynikały z braku opisu metody randomizacji i/lub braku opisu metody zaślepienia. Wszystkie badania miały charakter wieloośrodkowy i międzynarodowy.

Łącznie w badaniach wzięło udział 1048 chorych z PHN w wieku powyżej 18 lat. Grupy w poszczególnych badaniach wykazywały podobieństwo w momencie randomizacji, a

populacje między badaniami nie różniły się znacząco od siebie. Jedynie w badaniu Sabatowski 2004 kryterium włączenia była neuralgia popółpaścowa definiowana jako ból utrzymujący się co najmniej przez 6 miesięcy od wyleczenia półpaścowych zmian skórnych. W pozostałych badaniach PHN definiowana była jako ból utrzymujący się co najmniej przez 3 miesiące od wyleczenia zmian skórnych.

Długość fazy randomizowanej różniła się między poszczególnymi badaniami i wynosiła: 4 tygodnie w badaniu Stacey 2008, 8 tygodni w badaniach Dworkin 2003 i Sabatowski 2004 oraz 13 tygodni w badaniu Seventer 2006. Badania różniły się także dawkowaniem pregabaliny:

- Dworkin 2003 – pregabalina 300 mg/d i 600 mg/d, jednak wyniki przedstawiano łącznie dla obu grup;
- Sabatowski 2004 – 150 mg/d i 300 mg/d;
- Seventer 2006 – 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d;
- Stacey 2008 – 300 mg/d i 150-600 mg/d (dawkowanie w zależności od uzyskiwanego efektu różne dla pacjentów w grupie).

Poza badaniem Dworkin 2003, większość wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiano oddzielnie dla każdej z grup pregabaliny.

Pomimo wyżej wymienionych różnic przeprowadzono metaanalizy wyników na końcu badania przy różnych okresach obserwacji, jeżeli dany punkt końcowy występował przynajmniej w 2 badaniach. Metaanalizy wykonano łącznie dla wszystkich zastosowanych dawek pregabaliny, a także oddzielnie dla dawek 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d.

## 6 Dyskusja

### 6.1 Tło kliniczne

Neuralgia popółpaścowa (PHN, ang. *postherpetic neuralgia*) definiowana jest jako jednostronny ból zlokalizowany w obrębie dermatomów objętych zakażeniem wirusowym, który utrzymuje się lub nawraca powyżej 3 miesięcy od zachorowania na półpasiec oraz po zagojeniu się zmian skórnych. Neuralgii popółpaścowej towarzyszy stały lub napadowy ból o charakterze palącym, piekącym, pulsującym lub ostrym strzelającym.

Neuralgia popółpaścowa występuje u 9-15% chorych na półpasiec (w Polsce 10 tys. - 28 tys. osób/rok). Częstość występowania PHN oraz nasilenie bólu związane jest z wiekiem. PHN występuję u ok. 4% osób chorych na półpasiec w wieku 45-54 lat, ok. 11% w wieku 65-74 lat, a powyżej 75 lat u ok. 18% chorych. W związku z powyższym skuteczne leczenie PHN jest dużym wyzwaniem dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Populację z PHN często stanowią pacjenci w wieku podeszłym z chorobami współistniejącymi stosujący schematy terapii wielolekowej oraz wrażliwi na działania uboczne leków co dodatkowo utrudnia wybór odpowiedniej terapii.<sup>22</sup>

Nieleczona neuralgia popółpaścowa może prowadzić do zaburzeń snu, rozwoju depresji i znacznego obniżenia jakości życia.

### 6.2 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w neuralgii popółpaścowej w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono 5 badań RCT: 1 dotyczące porównania pregabaliny z amitryptyliną (2 publikacje z różnym czasem trwania terapii; Achar 2012, Achar 2013) oraz 4, w których komparatorem było placebo (Dworkin 2003, Sabatowski 2004, Seventer 2006, Stacey 2008). Jakość odnalezionych doniesień oceniano wg skali Jadad. Badanie Achar 2012/2013 otrzymało 2 punkty w skali Jadad, a obniżenie oceny wynikało z zastosowania w badaniu metody próby otwartej oraz niejasnego opisu metody randomizacji. Pozostałe badania uzyskały od 3 do 5 punktów wg skali Jadad, a nieuzyskanie maksymalnej oceny nie było wynikiem błędów metodycznych, ale braku opisu metody randomizacji i/lub metody zaślepienia.

Problem słabej jakości w badaniach w bólu neuropatycznym podkreślono w kilku przeglądach Cochrane.<sup>23,24</sup> W przeglądzie Cochrane dla amitryptyliny podkreślano, że zale-

cenia dotyczące stosowania tego leku w bólu neuropatycznym są oparte na dowodach słabej jakości.<sup>25</sup> Dodatkowo większość badań porównuje interwencje z placebo, a nie z aktywnym komparatorem. Choć badanie Achar 2012/2013 jest badaniem o niskiej ocenie w skali Jadad, to jako jedyne pozwala odpowiedzieć na zadane pytanie kliniczne o różnice w skuteczności pomiędzy pregabalina a amitryptylina. Porównanie bezpośrednie zapewnia, że przyjęto takie same kryteria włączenia oraz kryteria oceny punktów końcowych. Zgodnie z gradacją dowodów naukowych badanie Achar 2012/2013, pomimo swojej oceny w skali Jadad, jest badaniem wiarygodnym i na jego podstawie można wnioskować o skuteczności pregabaliny.

W wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano także 9 opracowań wtórnych: 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Snedecor 2014, Wiffen 2013 – przegląd Cochrane Collaboration, Edelsberg 2011, Moore 2009 – przegląd Cochrane Collaboration, Hempenstall 2005) oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy (Khadem 2013), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej oraz 4 publikacje przedstawiające zalecenia i wytyczne kliniczne dotyczące farmakoterapii w PHN.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez co najmniej dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

## **6.3 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych**

### **6.3.1 Skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny w porównaniu z placebo**

W celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny z placebo analizowano łącznie dane dla wszystkich dawek pregabaliny zastosowanych w badaniach. W przypadku, gdy dostępne były dane dla dawek 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d przeprowadzono dodatkową metaanalizę dla poszczególnych dawek w porównaniu z placebo. Poniżej dane (jeżeli nie zaznaczono inaczej) dotyczą analiz danych dla wszystkich dawek pregabaliny zastosowanych w badaniach łącznie.

Łącznie w badaniach wzięło udział 1048 chorych z PHN w wieku powyżej 18 lat. W odnalezionych badaniach nie uwzględniono subpopulacji z brakiem skuteczności co najmniej jednego uprzednio zastosowanego leczenia. Duży odsetek osób przyjmował leki konkurencyjne:

- Dworkin 2003 - 68% pacjentów (118 osób), w tym najczęściej kwas acetylosaliicylowy (32%) i paracetamol (14%);

- Sabatowski 2004 – paracetamol (26%), amitryptylinę (16%), tramadol (14%), kwas acetylosalicylowy (14%);
- Seventer 2006 - 53% pacjentów, głównie paracetamol (23%), amitryptylinę (12%) i tramadol (6%);
- Stacey 2008 – gabapentynę (36%), kwas acetylosalicylowy (23%), paracetamol (14%), tramadol (13 %).

## Skuteczność

Analiza danych z badań wykazała przewagę pregabaliny w porównaniu z placebo pod względem:

- zmniejszania natężenia bólu ocenianego w skali NRS na końcu terapii (MD=-1,4; 95% CI: -1,72; -1,07; p<0,001; 3 badania);
- zmniejszania natężenia bólu na końcu leczenia w skali VAS (MD=-13,94; 95% CI: -18,84; -9,03; p<0,001; 1 badanie);
- co najmniej 30% redukcji nasilenia bólu (RR=2,32; 95% CI: 1,85; 2,91; p<0,001; NNT=3,41; 95% CI: 2,78; 4,40; 3 badania);
- co najmniej 50% redukcji nasilenia bólu (RR=2,70; 95% CI: 2,04; 3,59; p<0,001; NNT=4,74; 95% CI: 3,82; 6,24; 4 badania);
- zmniejszania zaburzeń snu (MD=-1,39; 95% CI: -1,7; -1,08; p<0,001; 3 badania);
- zmniejszania zaburzeń snu w skali snu MOS (MD=-1,39; 95% CI: -14,49; -5,11; p<0,001; 1 badanie);
- dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia (RR=2,08; 95% CI: 1,43; 3,05; p<0,001; NNT=6,25; 95% CI: 4,38; 10,96; 2 badania);
- domeny bólu fizycznego kwestionariusza SF-36 (MD=9,00; 95% CI: 3,33; 14,66; p=0,0021; 1 badanie) oraz domeny ogólnej percepcji zdrowia (MD=4,21; 95% CI: 0,02; 8,40; p=0,0488; 1 badanie) (dla pozostałych domen kwestionariusza nie wykazano znamiennej różnicy między grupą stosujących pregabalinę a stosujących placebo);
- charakterystyki bólu wg kwestionariusza SF-MPQ (p<0,05; 1 badanie);
- zmniejszania oceny w skali depresji Zunga (MD=-3,48; 95% CI: -6,13; -0,83; p=0,0108; 1 badanie);
- odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii (RR=0,36; 95% CI: 0,23; 0,56; p<0,001; 4 badania).

Stwierdzono zależność osiąganego efektu zdrowotnego od dawki pregabaliny w przypadku:

- zmniejszania natężenia bólu na końcu leczenia w skali NRS:
  - dla pregabaliny w dawce 150 mg/d MD=-1,05 (95% CI: -1,49; -0,60; p<0,001; 2 badania);



- 300 mg/d MD=-1,33 (95% CI: -1,77; -0,88; p<0,001; 2 badania);
- 600 mg/d MD=-1,79 (95% CI: -2,43; -1,15; p<0,001; 1 badanie);
- zmniejszania zaburzeń snu:
  - dla pregabaliny w dawce 150 mg/d MD=-1,07 (95% CI: -1,49; -0,65; p<0,001; 2 badania);
  - 300 mg/d MD=-1,34 (95% CI: -1,76; -0,93; p<0,001; 2 badania);
  - 600 mg/d MD=-1,93 (95% CI: -2,53; -1,33; p<0,001; 1 badanie);
- dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia:
  - dla pregabaliny w dawce 150 mg/d RR=1,79 (95% CI: 1,16; 2,77; p=0,009; 2 badania);
  - 300 mg/d RR=2,16 (95% CI: 1,43; 3,27; p<0,001; 2 badania);
  - 600 mg/d RR=2,25 (95% CI: 1,31; 3,87; p=0,003; 1 badanie).

Dla wszystkich punktów końcowych, w przypadku których analizowano dane dla pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d, odnotowano największą odpowiedź dla najwyższej dawki leku, a w przypadku zmiennych dychotomicznych także najniższą wartość NNT. Stwierdzono zależność wartości NNT (liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu) od dawki dla:

- co najmniej 30% redukcji nasilenia bólu:
  - 150 mg/d NNT=4,57 (95% CI: 2,88; 11,02; 1 badanie);
  - 300 mg/d NNT=4,02 (95% CI: 2,91; 6,49; 2 badania);
  - 600 mg/d NNT=2,86 (95% CI: 2,09; 4,51; 1 badanie);
- co najmniej 50% redukcji nasilenia bólu:
  - 150 mg/d NNT=5,69 (95% CI: 3,93; 10,29; 2 badania);
  - 300 mg/d NNT=5,21 (95% CI: 3,84; 8,12; 3 badania);
  - 600 mg/d NNT=3,31 (95% CI: 2,40; 5,29; 1 badanie);
- dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia:
  - 150 mg/d NNT=8,44 (95% CI: 4,91; 30,26; 2 badania);
  - 300 mg/d NNT=5,80 (95% CI: 3,85; 11,75; 2 badania);
  - 600 mg/d NNT=4,94 (95% CI: 3,05; 12,97; 1 badanie).

## **Bezpieczeństwo**

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo wykazała większe ryzyko wystąpienia podczas stosowania pregabaliny:

- co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (RR=1,46; 95% CI: 1,25; 1,71; p<0,001; 2 badania);
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (RR=2,57; 95% CI: 1,34; 4,93; p=0,005; dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością I<sup>2</sup>=53%; 4 badania);

- zawrotów głowy (RR=2,48; 95% CI: ,77; 3,47; p<0,001; 4 badania);
- senności (RR=3,57; 95% CI: 2,20; 5,79; p<0,001; 4 badania);
- suchości w ustach (RR=4,39; 95% CI: 1,79; 10,74; p=0,001; 3 badania);
- dezorientacji (RR=5,19; 95% CI: 1,29; 20,96; p=0,02; 3 badania);
- przyrostu masy ciała (RR=12,98; 95% CI: 1,78; 94,79; p=0,01; 2 badania);
- ataksji (RR=13,28; 95% CI: 1,73; 101,58; p=0,01; 2 badania);
- niedowidzenia (RR=5,85; 95% CI: 1,45; 23,68; p=0,01; 2 badania);
- zaburzeń chodu (RR=5,98; 95% CI: 1,11; 32,11; p=0,04; 2 badania).

Jednocześnie nie wykazano znamiennej różnicy między grupą stosujących pregabalinę a stosujących placebo pod względem ryzyka:

- ciężkich zdarzeń niepożądanych (p=0,72; 3 badania);
- obrzęków obwodowych (p=0,06; dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością  $I^2=63\%$ ; 4 badania);
- bólu głowy (p=0,25; 3 badania);
- biegunki (p=0,55; 3 badania);
- astenii (p=0,68; 2 badania);
- podwójnego widzenia (p=0,24; 2 badania);
- zaburzeń widzenia (p=0,15; 2 badania);
- bólu (p=0,84; 2 badania).

Dodatkowo analizowano ryzyko wystąpienia rzadziej odnotowywanych 28 działań niepożądanych, z czego jedynie nudności charakteryzowały się większym ryzykiem w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo (p<0,05).

Należy podkreślić, że we wszystkich badaniach zdecydowana większość pacjentów określiła intensywność zdarzeń niepożądanych jako łagodną lub umiarkowaną (Dworkin 2003 – 81% pacjentów w grupie pregabaliny, 92% w grupie placebo; Sabatowski 2004 – 71%; Stacey 2008 – >90%).

### **6.3.2 Skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną**

W przeprowadzonej analizie oceniano skuteczność pregabaliny w dawce 150 mg/d w porównaniu z amitryptyliną w dawce 25 mg/d na podstawie badania, w którym wzięło udział 50 osób w wieku powyżej 40 lat. W badaniu nie uwzględniono subpopulacji z brakiem skuteczności co najmniej jednego uprzednio zastosowanego leczenia.

W badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- co najmniej 50% redukcję nasilenia bólu po 1 miesiącu terapii;
- co najmniej 75% redukcję nasilenia bólu po 2 miesiącach terapii;
- co najmniej 80% redukcję nasilenia bólu po 2 miesiącach terapii;
- co najmniej 90% redukcję nasilenia bólu po 4 miesiącach terapii;
- 100% redukcję nasilenia bólu (całkowite wyleczenie) po 6 miesiącach terapii.

Analiza danych po 1 miesiącu terapii nie wykazała znamiennej różnicy między grupą stosujących pregabalinę w porównaniu z amitryptyliną pod względem co najmniej 50% redukcji nasilenia bólu (60% chorych z grupy pregabaliny vs. 64% z grupy amitryptyliny;  $p > 0,05$ ;  $RR = 0,94$ ; 95% CI: 0,61; 1,45;  $p = 0,7710$ ).

Po 2 miesiącach stosowania leczenia analizowano co najmniej 75% oraz co najmniej 80% redukcję nasilenia bólu. Dla obu punktów końcowych wykazano istotnie większą skuteczność pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną. Co najmniej 75% redukcję nasilenia bólu osiągnęło 64% osób z grupy pregabaliny i 16% z grupy amitryptyliny,  $p = 0,0015$  ( $RR = 4,0$ ; 95% CI: 1,55; 10,29;  $p = 0,004$ ;  $NNT = 2,08$ ; 95% CI: 1,40; 4,11), a co najmniej 80% redukcję nasilenia bólu odpowiednio 36% i 8% pacjentów,  $p = 0,0179$  ( $RR = 4,5$ ; 95% CI: 1,08; 18,77;  $p = 0,039$ ;  $NNT = 3,57$ ; 95% CI: 2,02; 15,66).

Po 4 miesiącach leczenia oceniano co najmniej 90% redukcję nasilenia bólu. Badany punkt końcowy osiągnęło więcej pacjentów leczonych pregabalina w porównaniu do pacjentów leczonych amitryptyliną, odpowiednio 62% i 28% ( $p = 0,0354$ ). Odnotowano, że stosowanie pregabaliny w porównaniu do amitryptyliny wiązało się z tendencją do większego prawdopodobieństwa uzyskania co najmniej 90% redukcji nasilenia bólu związanego z PHN ( $RR = 2,23$ ; 95% CI: 0,95; 5,04;  $p = 0,0545$ ;  $NNT = 2,93$ ; 95% CI: 1,58; 20,80).

Najbardziej rygorystyczny punkt końcowy, czyli całkowite wyleczenie (100% redukcję nasilenia bólu) oceniano po 6 miesiącach trwania terapii. Wystąpienie punktu końcowego stwierdzono u 52% pacjentów leczonych pregabalina i 37% pacjentów leczonych amitryptyliną, jednak różnica między grupami okazała się nieistotna statystycznie ( $p = 0,504$ ;  $RR = 1,42$ ; 95% CI: 0,69; 2,91;  $p = 0,3355$ ), co mogło wynikać ze zbyt małej liczby próby.

W badaniu przedstawiono ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pregabaliny i amitryptyliny. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w grupie amitryptyliny była suchość w ustach (48%), a w grupie pregabaliny zawroty głowy (36%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była 1,6 razy niższa w grupie pregabaliny w porównaniu z grupą amitryptyliny ( $OR = 1,64$ ; 95% CI: 0,46; 5,97; dane podane za publikacją).

## 6.4 Wyniki innych analiz

Do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych z metaanalizą (Snedecor 2014, Wiffen 2013 – przegląd Cochrane Collaboration, Edelsberg 2011, Moore 2009 – przegląd Cochrane Collaboration, Hempenstall 2005) oraz jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy (Khadem 2013). Wszystkie odnalezione przeglądy systematyczne potwierdzają skuteczność pregabaliny w neuralgii popółpaścowej.

Zgodnie z wynikami przytoczonych metaanaliz zastosowanie pregabaliny w dawkach 150-600 mg/d u pacjentów z PHN wiąże się z istotną redukcją nasilenia bólu w porównaniu z placebo (zwykle ocenianą w skali VAS/NRS). Analiza przeprowadzona w ramach przeglądu Snedecor 2014 wykazała, iż pregabalina w dawce  $\geq 300$  mg/d charakteryzuje się największą skutecznością wśród analizowanych leków (opioidy, tramadol, TCA, gabapentyna, NGX-4010) w redukcji nasilenia bólu o  $\geq 30\%$  i  $\geq 50\%$  w porównaniu z placebo w populacji powyżej 50 osób. W publikacji Khadem 2013 autorzy podkreślają zależność efektu działania pregabaliny (redukcji nasilenia bólu) od jej dawki. Poza redukcją nasilenia bólu, stosowanie pregabaliny skutkowało także istotnym zmniejszeniem zaburzeń snu oraz poprawą ogólnego stanu zdrowia w porównaniu z placebo.

Autorzy przeglądu Moore 2009 konkludują, że indywidualizacja leczenia i dobór odpowiedniej dawki pregabaliny są kluczowe w osiągnięciu maksymalnego efektu zdrowotnego i zminimalizowania występowania zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analiz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w przytoczonych badaniach wtórnych były zgodne z wynikami niniejszej analizy klinicznej w odniesieniu do porównania pregabaliny z placebo. Nie odnaleziono badań wtórnych, w których ujęto badania RCT z amitryptyliną jako komparatorem.

### 6.4.1 Informacje na temat bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA

W celu pełnej oceny bezpieczeństwa pregabaliny (Lyrica) przeszukano strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Na stronie internetowej FDA odnaleziono informację z dnia 5 kwietnia 2009 r.<sup>26</sup>, w której FDA zobowiązuje producentów leków przeciwpadaczkowych i przeciwdrgawkowych do zmiany oznakowania produktów i rozszerzenia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. FDA wymaga podkreślenia zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli oraz czynów samobójczych w wyniku stosowania leków przeciwpadaczkowych i przeciwdrgawkowych (w tym produktu Lyrica), z wyjątkiem tych wskazanych do krótkotrwałego stosowania. Odnaleziono także informacje dla pracowników służby zdrowia dotyczące ryzyka wystąpienia myśli i czynów samobójczych oraz informowania pacjentów o tym ryzyku. FDA wskazuje także, iż wymaga od producentów leków przeciwpadaczkowych i przeciwdrgawkowych opracowania przewodnika skierowanego do pa-

cjentów, dotyczącego bezpieczeństwa i stosowania leku.<sup>27</sup> Dodatkowo FDA wymaga przedstawiania pacjentkom informacji dotyczących skutków działania produktu Lyrica na macicę. Zaleca się, aby lekarze rekomendowali ciężarnym pacjentkom przyjmującym lek zarejestrowanie się w rejestrze NAAED (ang. *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Register*).<sup>28</sup>

FDA informuje także o działaniach niepożądanych raportowanych po wprowadzeniu pregabaliny (Lyrica) do obrotu – ginekomastii i powiększeniu piersi<sup>29</sup>, a także zmianie oznakowania leku i rozszerzeniu informacji dotyczących bezpieczeństwa.<sup>30</sup>

Na stronach internetowych EMA i URPL nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa pregabaliny.

## 7 WNIOSKI

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała skuteczność pregabaliny w dawkach od 150 do 600 mg/d w porównaniu z placebo w redukcji nasilenia bólu związanego z neuralgią popółpaścowa, w poprawie jakości snu i ogólnego stanu zdrowia u pacjentów z PHN. Stwierdzono zależność osiąganego efektu zdrowotnego od dawki pregabaliny w odniesieniu do:

- zmniejszania natężenia bólu na końcu leczenia,
- co najmniej 30% redukcji nasilenia bólu,
- co najmniej 50% redukcji nasilenia bólu,
- dużej lub bardzo dużej poprawy ogólnego stanu zdrowia,
- poprawy jakości snu.

Metaanaliza danych dotyczących bezpieczeństwa wykazała większe ryzyko wystąpienia zawrotów głowy, senności, suchości w ustach, dezorientacji, przyrostu masy ciała, ataksji i niedowidzenia u pacjentów leczonych pregabaliną w porównaniu z placebo. Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych nie jest większe u pacjentów leczonych pregabaliną niż u pacjentów przyjmujących placebo.

Pregabalina okazała się skuteczniejsza od amitryptyliny w redukcji nasilenia bólu związanego z PHN o co najmniej 75% i co najmniej 80% po 2 miesiącach stosowania terapii. Stwierdzono także tendencję do większej szansy uzyskania co najmniej 90% redukcji nasilenia bólu po 4 miesiącach terapii u osób stosujących pregabalinę w porównaniu do amitryptyliny. Dla najbardziej rygorystycznego punktu końcowego, jakim było całkowite ustąpienie objawów PHN po 6 miesiącach leczenia nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami pregabaliny i amitryptyliny, co mogło wynikać z niewielkiej liczebności populacji, jednak 100% redukcję nasilenia bólu osiągnęło 52% pacjentów leczonych pregabaliną i 37% leczonych amitryptyliną.

Częstość występowania działań niepożądanych jest 1,6 razy mniejsza w przypadku pregabaliny w porównaniu z amitryptyliną.

Należy także zwrócić uwagę na informacje dotyczące interakcji z innymi lekami zawartymi w ChPL. W przypadku pregabaliny nie wykazano klinicznie istotnych interakcji z innymi lekami, co pozwala na jej stosowanie przy współistnieniu innych chorób. Cecha ta jest szczególnie istotna ze względu na populację chorych dotkniętych PHN, którą w większości stanowią osoby w wieku podeszłym, co może wiązać się z większą częstością występowania chorób współistniejących. Amitryptylina natomiast może wchodzić w interakcję z różnymi lekami, a w tym z opioidami stosowanymi w leczeniu PHN jako monoterapia, a także w terapii skojarzonej.

Preparat Lyrica (pregabalina), należący do leków przeciwdrgawkowych, to lek bezpieczny i skuteczny, działający szybko i wchłaniający się w przewidywalny liniowy sposób. Do tej pory nie wykazano klinicznie istotnych interakcji z innymi lekami, co pozwala go stosować przy współistnieniu innych chorób. Pregabalina jest lekiem z wyboru w bólu neuropatycznym u pacjentów w podeszłym wieku z uwagi na niewielkie ryzyko indukowania objawów niepożądanych.

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących pregabaliny w neuralgii popółpaścowej w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 28.11.2014.

1.	"pregabalin" [Supplementary Concept]	1104
2.	"pregabalin" [tw]	1994
3.	"Lyrica" [tw]	78
4.	"CI-1008" [tw]	10
5.	"(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid" [tw]	10
6.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	1994
7.	"Neuralgia, Postherpetic"[Mesh]	647
8.	"postherpetic neuralgia" [tiab]	1452
9.	"post-herpetic neuralgia" [tiab]	608
10.	"PHN" [tiab]	1321
11.	#7 or #8 or #9 or #10	2168
12.	randomized controlled trial [pt]	376490
13.	controlled clinical trial [pt]	88084
14.	randomized [tiab]	330042
15.	placebo [tiab]	161933
16.	drug therapy [sh]	1710524
17.	randomly [tiab]	223786
18.	trial [tiab]	376249
19.	groups [tiab]	1434161
20.	#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	3469662
21.	#6 and #11 and #20	133



## **8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących pregabaliny w neuralgii popółpałcowej w bazie EMBASE na dzień 01.12.2014.**

1.	'pregabalin'/exp OR 'pregabalin'	8093
2.	pregabalin:ab,ti	3211
3.	lyrica:ab,ti	138
4.	'cl-1008':ab,ti	2
5.	'(s)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid':ab,ti	14
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	8093
7.	'postherpetic neuralgia':ab,ti	2055
8.	'post-herpetic neuralgia':ab,ti	985
9.	PHN:ab,ti	1648
10.	#7 or #8 or #9	2979
11.	#6 and #10	409
12.	#6 AND #10 AND [embase]/lim	395
13.	#12 [randomized controlled trial]/lim	51

### 8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących pregabaliny w neuralgii popółpaścowej w bazie Cochrane na dzień 28.11.2014.

1.	pregabalin:ti,ab,kw	557
2.	Lyrica:ti,ab,kw	10
3.	CI-1008:ti,ab,kw	1
4.	{S} -3- (aminomethyl) -5-methylhexanoic acid	0
5.	#1 or #2 or #3 or #4	558
6.	MeSH descriptor: [Neuralgia, Postherpetic] explode all trees	112
7.	"postherpetic neuralgia":ti,ab,kw	318
8.	"post-herpetic neuralgia" :ti,ab,kw	8
9.	"PHN":ti,ab,kw	155
10.	#6 or #7 or #8 or #9	352
11.	#5 and #10	53
12.	#11 in <b>Cochrane Reviews</b>	4
13.	#11 in <b>Other Reviews</b>	1
14.	#11 in <b>Clinical Trials</b>	40
15.	#11 in <b>Methods Studies</b>	0
16.	#11 in <b>Technology Assessments</b>	0
17.	#11 in <b>Economic Evaluations</b>	8
18.	#11 in <b>Cochrane Groups</b>	0

## **8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.**

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.<sup>31</sup>

**8.5 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

<b>Badanie</b>			
Interwencja			
Wiek			
Rasa, N (%)	Biała		
	Hiszpańska		
	Azjatycka		
	Czarna		
	Inna		
Płeć, N (%)	Męska		
	Żeńska		
Waga (kg)			
Zajęte dermatomy, N (%)	Piersiowy		
	Nerwu trójdzielne- go		
	Szyjny		
	Lędźwiowy		
	Krzyżowy		
Objawy prodromalne, N (%)	Tak		
	Nie		
Natężenie PHN, N (%)	3 (średnie)		

	4 (duże)		
	3 (średnie)		
Natężenie bólu, N (%)	4 (duże)		
	5 (bardzo duże)		
	szacowany (SD)		
Klirens kreatyniny ml/min	Niski (>30, ≤60 ml/min), N (%)		
	normalny (>60 ml/min), N (%)		
Czas trwania PHN, miesiące			
początkowe średnia punktacja bólu (SD)			
pacjenci z alodynią w fazie wstępnej, N (%)			
pacjenci z alodynią ≥40mm, N (%)			
początkowa średnia punktacja zakłóceń snu (SD)			
początkowy wynik VAS alodynia (SD)			
Leki towarzyszące, N (%)	przeciwbólowe		
	przeciwzapalne		
	antydepresyjne		
Wcześniej stosowane leczenie N (%)	gabapentyna		
	kwas acetylosalicylowy		
	paracetamol		
	tramadol		

Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Analiza kliniczna.

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	n	N	%	n	N	%				

Badanie	Pregabalina			Placebo			MD (95% CI)
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Pregabalina			Placebo			p	RR (95% CI)	RD (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			

## 8.6 Zestawienie zakwalifikowanych do przeglądu badań wtórnych dotyczących pregabaliny w neuralgii popółpaścowej

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania
Snedecor 2014	Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Desai P, Jalundhwaia Y, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions. <i>Int J Clin Pract.</i> 2014 Jul;68(7):900-18.	IA
Wiffen 2013	Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013 Nov 11;11:CD010567	IA
Khadem 2013	Khadem T, Stevens V. Therapeutic options for the treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review. <i>J Pain Palliat Care Pharmacother.</i> 2013 Aug;27(3):268-83	IB
Edelsberg 2011	Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. <i>Ann Pharmacother.</i> 2011 Dec;45(12):1483-90	IA
Moore 2009	Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2009 Jul 8;(3):CD007076.	IA
Hempenstall 2005	Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern R P, Rice ASC. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. <i>PLoS Medicine</i> 2005 July 2 (7), 0628-0644	IA
wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3		



## 8.7 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Referencje	Powód odrzucenia
Attal 2006	Attal N, Cruccu G, Haanpaa M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. <i>Eur J Neurol</i> 2006;13:1153-1169	Opis nieaktualnych wytycznych praktyki klinicznej
Finnerup 2010	Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. <i>Pain</i> 2010;150:573-581	Brak osobnych wyników dla populacji z PHN
Roth 2010	Roth T, van SR, Murphy TK. The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. <i>Curr Med Res Opin</i> 2010;26:2411-2419	Brak osobnych wyników dla populacji z PHN
Schneker 2005	Schneker BF, McAuley JW. Pregabalin: A new neuromodulator with broad therapeutic indications. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 2005;39:2029-2037	Brak cech przeglądu systematycznego
Tassone 2007	Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. <i>Clin Ther</i> 2007;29:26-48.	Brak cech przeglądu systematycznego
Zaccara 2012	Zaccara G, Perucca P, Gangemi PF. The adverse event profile of pregabalin across different disorders: A meta-analysis. <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> 2012;68:903-912	Brak osobnych wyników dla populacji z PHN

## 8.8 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych dotyczących pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej

Kod badania	Publikacja	Podtyp badania
Achar 2013	Achar A, Bisai S, Biswas R, Besra M, Guharay T, Ghosh T. Amitriptyline versus pregabalin in post herpetic neuralgia: A randomized clinical trial. <i>Turk Dermatoloji Dergisi</i> 2013;7:145-149	IIA
Achar 2012	Achar A, Chakraborty PP, Bisai S, Biswas A, Guharay T. Comparative study of clinical efficacy of amitriptyline and pregabalin in postherpetic neuralgia. <i>Acta Dermatovenerologica Croatica</i> 2012;20:89-94	IIA
Dworkin 2013	Dworkin RH, Corbin AE, Young JP et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. <i>Neurology</i> 2003;60:1274-1283.	IIA
Sabatowski 2004	Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. <i>Pain</i> 2004;109:26-35.	IIA
Seventer 2006	Seventer R, Feister HA, Young JP, 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. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2006;22:375-384. Ref ID: 192	IIA
Stacey 2008	Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for Postherpetic Neuralgia: Placebo-Controlled Trial of Fixed and Flexible Dosing Regimens on Allodynia and Time to Onset of Pain Relief. <i>Journal of Pain</i> 2008;9:1006-1017	IIA
wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 3		

## 8.9 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

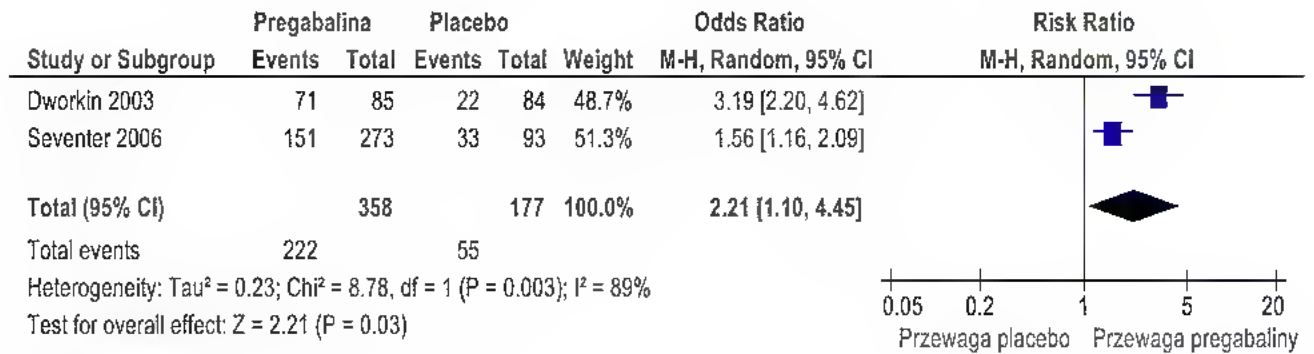
Kod badania	Referencje	Przyczyny odrzucenia
Achar 2010	Achar A, Chatterjee G, Ray TG, Naskar B. Comparative study of clinical efficacy with amitriptyline, pregabalin, and amitriptyline plus pregabalin combination in postherpetic neuralgia. <i>Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology</i> 2010;76:63-65.	List do wydawcy
Binder 2008	Binder A, Baron R. Postherpetic neuralgia-fighting pain with fire. <i>The Lancet Neurology</i> 2008;7:1077-1078.	Komentarz do publikacji innego autora
Gu 2012	Gu L-L, Zhang X-X, Zhang D-Y. Efficacy and safety of pregabalin in patients with post-herpetic neuralgia. <i>Chinese Journal of New Drugs</i> 2012;21:1920-1922.	Język publikacji (chiński)
Ogawa 2010	Ogawa S, Arakawa A, Yoshiyama T, Suzuki M. Long-term efficacy and safety of pregabalin in patients with postherpetic neuralgia: Results of a 52-week, open-label, flexible-dose study. [Japanese]. <i>Japanese Journal of Anesthesiology</i> 2010;59:961-970.	Język publikacji (japoński)
Parsons 2014	Parsons B, Emir B, Knapp L. Examining the Time to Improvement of Sleep Interference With Pregabalin in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy and Postherpetic Neuralgia. <i>Am J Ther</i> 2014.	Analiza wtórna wyników z 16 badań RCT
Portenoy 2006	Portenoy R, Sharma U, Durso-De CE, Young J, Griesing T. Pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: onset and duration of analgesia in combined analyses of clinical studies. <i>Neurology</i> 2006;66:A202	Analiza wtórna wyników z 7 badań RCT
Sabatowski 2004	Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Versavel M. Pregabalin treatment is associated with improvements in sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: Results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>European journal of neurology</i> 2004;11:135	Abstrakt konferencyjny, wyniki opisane w Sabatowski 2004
Seventer 2004	Seventer R, Feister H, Young JP, Versavel M. Pregabalin dosed twice daily improves health-related quality of life in patients with postherpetic neuralgia. <i>European journal of neurology</i> 2004;11:132	Abstrakt konferencyjny, wyniki opisane w Seventer 2006
Skvarc 2010	Skvarc NK, Kamenik M. Effects of pregabalin on acute herpetic pain and postherpetic neuralgia incidence. <i>Wiener Klinische Wochenschrift</i> 2010;122:49-53.	Terapia bólu ostrego
Barbarisi 2010	Barbarisi M, Pace MC, Passavanti MB et al. Pregabalin and transcutaneous electrical nerve stimulation for postherpetic neuralgia treatment. <i>Clinical Journal of Pain</i> 2010;26:567-572	Nieadekwatna interwencja

Kod badania	Referencje	Przyczyny odrzucenia
Baron 2008	Baron R, Brunnmuller U, Brassler M, May M, Binder A. Efficacy and safety of pregabalin in patients with diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: Open-label, non-comparative, flexible-dose study. <i>Eur J Pain</i> 2008;12:850-858.	Brak randomizacji
Barret 2008	Barrett J, Freynhagen R, Stacey B, Whalen E, Phillips K, Murphy K. Effect of pregabalin on dynamic allodynia in patients with postherpetic neuralgia (PHN): Results from a double-blind, randomized, controlled trial (RCT). <i>Neurology</i> 2008;70:A166, Abstract	Abstrakt
Freynhagen 2005	Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. <i>Pain</i> 2005;115:254-263	Nieadekwatna populacja (brak oddzielnych wyników dla PHN)
Freynhagen 2006	Freynhagen R, Busche P, Konrad C, Balkenohl M. [Effectiveness and time to onset of pregabalin in patients with neuropathic pain]. <i>Schmerz</i> 2006;20:285-2.	Nieadekwatna populacja (brak oddzielnych wyników dla PHN)
Gilron 2011	Gilron I, Wajsbrot D, Therrien F, Lemay J. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: A multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo-controlled trial. <i>Clinical Journal of Pain</i> 2011;27:185-193	Nieadekwatna populacja (brak oddzielnych wyników dla PHN)
Guan 2011	Guan Y, Ding X, Cheng Y et al. Efficacy of Pregabalin for Peripheral Neuropathic Pain: Results of an 8-Week, Flexible-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in China. <i>Clinical Therapeutics</i> 2011;33:159-166.	Nieadekwatna populacja (brak oddzielnych wyników dla PHN)
Ifuku 2011	Ifuku M, Iseki M, Hidaka I, Morita Y, Komatus S, Inada E. Replacement of gabapentin with pregabalin in postherpetic neuralgia therapy. <i>Pain Med</i> 2011;12:1112-1116.	Brak randomizacji
Krcevski 2010	Krcevski SN, Kamenik M. Effects of pregabalin on acute herpetic pain and postherpetic neuralgia incidence. <i>Wiener Klinische Wochenschrift</i> 2010;122 Suppl 2:49-53.	Terapia bólu ostrego
Moon 2010	Moon DE, Lee DI, Lee SC et al. Efficacy and tolerability of pregabalin using a flexible, optimized dose schedule in Korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. <i>Clinical Therapeutics</i> 2010;32:2370-2385	Nieadekwatna populacja (brak oddzielnych wyników dla PHN)
Stacey 2008	Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, Sharma U, Emir B, Griesing T. Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open-label trial. <i>Pain Med</i> 2008;9:1202-1208.	Nieadekwatna populacja (brak oddzielnych wyników dla PHN)

<b>Kod badania</b>	<b>Referencje</b>	<b>Przyczyny odrzucenia</b>
Xochilcal-Morales 2010	Xochilcal-Morales M, Castro EM, Guajardo-Rosas J et al. A prospective, open-label, multicentre study of pregabalin in the treatment of neuropathic pain in Latin America. <i>Int J Clin Pract</i> 2010;64:1301-1309.	Nieadekwatna populacja {brak oddzielnych wyników dla PHN}, brak randomizacji

## 8.10 Wykresy metaanaliz o wysokiej heterogeniczności danych (>75%)

Ryc. 47 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: przynajmniej minimalna poprawa ogólnego stanu zdrowia.



## 8.11 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 28.11.2014 i 01.12.2014
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Metodyka w rozdziale 3, wyniki w rozdziale 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.2
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdział 2, 4.2
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.8
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2, 8.3
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2 Ryc. 1
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.2, 4.2.1, 4.2.3, 4.2.4
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.6, 4.2.5
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 6.4.1
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	nie dotyczy

## SPIS TABEL

Tab. 1. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	19
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	21
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	23
Tab. 4. Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w neuralgii popółpaścowej – przeglądów systematycznych i metaanaliz.....	26
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej.....	35
Tab. 6. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	39
Tab. 7. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących pregabaliny w leczeniu neuralgii popółpaścowej. ....	41
Tab. 8. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania. ....	43
Tab. 9. Metody pomiaru punktów końcowych określonych w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	46
Tab. 10. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	47
Tab. 11. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: średnie natężenie bólu na końcu terapii.....	50
Tab. 12. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: średnie natężenie bólu w skali VAS.....	53
Tab. 13. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: redukcja nasilenia bólu $\geq 30\%$ . ....	53
Tab. 14. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$ . ....	57
Tab. 15. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: zaburzenia snu.....	59
Tab. 16. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: zaburzenia snu w skali MOS. ....	61
Tab. 17. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: przynajmniej minimalna poprawa ogólnego stanu zdrowia.....	61
Tab. 18. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: duża lub bardzo duża poprawa ogólnego stanu zdrowia. ....	62
Tab. 19. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: jakość życia wg formularza SF-36 w badaniu Dworkin 2003. ....	64
Tab. 20. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: charakterystyka bólu wg kwestionariusza SF-MPQ w badaniu Dworkin 2003.....	65
Tab. 21. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: depresja.....	65
Tab. 22. Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii. ....	66
Tab. 23. Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: redukcja nasilenia bólu $>50\%$ i $\leq 50\%$ po miesiącu terapii w badaniu Achar 2012/2013. ....	69



Tab. 24 Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: redukcja nasilenia bólu >75% i ≤75% po 2 miesiącach terapii w badaniu Achar 2012/2013. ....	70
Tab. 25 Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: redukcja nasilenia bólu ≥80% i <80% po 2 miesiącach terapii w badaniu Achar 2012/2013. ....	70
Tab. 26 Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: redukcja nasilenia bólu >90% i <90% po 4 miesiącach terapii w badaniu Achar 2012/2013. ....	71
Tab. 27 Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: redukcja nasilenia bólu 100% i <100% po 6 miesiącach terapii w badaniu Achar 2012/2013. ....	72
Tab. 28 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. ....	73
Tab. 29 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane. ....	74
Tab. 30 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. ....	75
Tab. 31 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: zawroty głowy. ....	78
Tab. 32 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: senność. ....	80
Tab. 33 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: obrzęki obwodowe. ....	83
Tab. 34 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: suchość w ustach. ....	86
Tab. 35 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: ból głowy. ....	88
Tab. 36 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: dezorientacja. ....	90
Tab. 37 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: biegunka. ....	92
Tab. 38 Porównanie skuteczności pregabaliny z placebo: astenia. ....	94
Tab. 39 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: przyrost masy ciała. ....	96
Tab. 40 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: ataksja. ....	98
Tab. 41 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: niedowidzenie. ....	100
Tab. 42 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: podwójne widzenie. ....	101
Tab. 43 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: zaburzenia widzenia. ....	102
Tab. 44 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: ból. ....	103
Tab. 45 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: zaburzenia chodu. ....	105
Tab. 46 Porównanie bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: rzadziej występujące zdarzenia niepożądane. ....	106

## SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa pregabaliny w neuralgii popółpaścowej (diagram PRISMA).....	33
Ryc. 2 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: średnie natężenie bólu na końcu terapii.....	51
Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: średnie natężenie bólu na końcu terapii. ....	52
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: średnie natężenie bólu na końcu terapii w skali VAS.....	53
Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: redukcja nasilenia bólu $\geq 30\%$ .....	55
Ryc. 6 Metaanaliza skuteczność pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: redukcja nasilenia bólu $\geq 30\%$ .....	55
Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$ .....	58
Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: redukcja nasilenia bólu $\geq 50\%$ .....	58
Ryc. 9 Metaanaliza skuteczność pregabaliny w porównaniu z placebo: zaburzenia snu. ....	60
Ryc. 10 Metaanaliza skuteczność pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: zaburzenia snu. ....	60
Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: duża lub bardzo duża poprawa ogólnego stanu zdrowia.....	63
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: duża lub bardzo duża poprawa ogólnego stanu zdrowia.....	63
Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.....	67
Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w dawce 150 mg/d porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.....	67
Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w dawkach 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii. ....	68
Ryc. 16 Porównanie skuteczności pregabaliny z amitryptyliną: udział pacjentów, którzy osiągnęli badane punkty końcowe w badaniu Achar 2012/2013.....	72
Ryc. 17 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane. ....	73
Ryc. 18 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: ciężkie zdarzenia niepożądane.....	74
Ryc. 19 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.....	77
Ryc. 20 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.....	77

Ryc. 21 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: zawroty głowy.....	79
Ryc. 22 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach: 150 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d w porównaniu z placebo: zawroty głowy.....	80
Ryc. 23 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: senność.....	82
Ryc. 24 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: senność.....	82
Ryc. 25 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: obrzęki obwodowe.....	84
Ryc. 26 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 600 mg/d w porównaniu z placebo: obrzęki obwodowe.....	84
Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawce 300 mg/d w porównaniu z placebo: obrzęki obwodowe.....	85
Ryc. 28 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: suchość w ustach.....	87
Ryc. 29 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d w porównaniu z placebo: suchość w ustach.....	87
Ryc. 30 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: ból głowy.....	89
Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 600 mg/d w porównaniu z placebo: ból głowy.....	89
Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawce 300 mg/d w porównaniu z placebo: ból głowy.....	89
Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: dezorientacja.....	91
Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: dezorientacja.....	91
Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: biegunka.....	93
Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: biegunka.....	93
Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: astenia.....	95
Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d i 600 mg/d w porównaniu z placebo: astenia.....	95
Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: przyrost masy ciała.....	97
Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w dawkach 150 mg/d, 300 mg/d, 600 mg/d w porównaniu z placebo: przyrost masy ciała.....	97
Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: ataksja.....	99
Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny z placebo: niedowidzenie.....	100
Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: podwójne widzenie.....	101
Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: zaburzenia widzenia.....	103
Ryc. 45 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: ból.....	104
Ryc. 46 Metaanaliza bezpieczeństwa pregabaliny w porównaniu z placebo: zaburzenia chodu.....	106
Ryc. 47 Metaanaliza skuteczności pregabaliny w porównaniu z placebo: przynajmniej minimalna poprawa ogólnego stanu zdrowia.....	136

---

## PIŚMIENNICTWO

---

- <sup>1</sup> [redacted] Pregabalina (Lyrica) w leczeniu neuralgii popółpa-  
ścowej. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2014
- <sup>2</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-  
analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting  
of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- <sup>3</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic  
Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.
- <sup>4</sup> Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, Leppert W, Woron J,  
Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Janecki M, Adamczyk A, Ma-  
lec-Milewska M. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i  
zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część  
druga. *Ból* 2014, 4 (3), 5-18
- <sup>5</sup> Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T; European  
Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment  
of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010 Sep;17(9):1113-e88
- <sup>6</sup> Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H; Quality Standards Subcommit-  
tee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of posther-  
petic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the  
American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004 Sep 28;63(6):959-65
- <sup>7</sup>Wytyczne NICE (2013):  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg173>
- <sup>8</sup> Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Desai P, Jalundhwala Y, Botteman  
M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associat-  
ed with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions. *Int J Clin Pract*.  
2014 Jul;68(7):900-18.
- <sup>9</sup> Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K,  
Haanpää M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an  
overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Nov 11;11:CD010567
- <sup>10</sup> Khadem T, Stevens V. Therapeutic options for the treatment of postherpetic neuralgia:  
a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2013 Aug;27(3):268-83.

- <sup>11</sup> Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. *Ann Pharmacother*. 2011 Dec;45(12):1483-90
- <sup>12</sup> Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD007076.
- <sup>13</sup> Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern R P, Rice ASC. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Medicine* 2005 July 2 (7), 0628-0644
- <sup>14</sup> Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- <sup>15</sup> ChPL Lyrica (pregabalina):  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000546/WC500046602.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf) [dostęp 27.01.2015]
- <sup>16</sup> Achar A, Bisai S, Biswas R, Besra M, Guharay T, Ghosh T. Amitriptyline versus pregabalin in post herpetic neuralgia: A randomized clinical trial. *Turk Dermatoloji Dergisi* 2013;7:145-149
- <sup>17</sup> Achar A, Chakraborty PP, Bisai S, Biswas A, Guharay T. Comparative study of clinical efficacy of amitriptyline and pregabalin in postherpetic neuralgia. *Acta Dermatovenerologica Croatica* 2012;20:89-94.
- <sup>18</sup> Dworkin RH, Corbin AE, Young JP et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-1283.
- <sup>19</sup> Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA et al. 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.
- <sup>20</sup> Seventer R, Feister HA, Young JP, 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. *Current Medical Research and Opinion* 2006;22:375-384.
- <sup>21</sup> Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for Postherpetic Neuralgia: Placebo-Controlled Trial of Fixed and Flexible Dosing Regimens on Allodynia and Time to Onset of Pain Relief. *Journal of Pain* 2008;9:1006-1017
- <sup>22</sup> Harden RN, Kaye AD, Kintanar T, Argoff CE. Evidence-based guidance for the management of postherpetic neuralgia in primary care. *Postgrad Med*. 2013 Jul;125(4):191-202

<sup>23</sup> Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;7:CD008943.

<sup>24</sup> Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 8;1:CD011209.

<sup>25</sup> Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD008242.

<sup>26</sup> Informacje dotyczące bezpieczeństwa pregabaliny ze strony FDA:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100190.htm> [dostęp 27.01.2015]

<sup>27</sup> Informacje dotyczące bezpieczeństwa pregabaliny ze strony FDA:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm> [dostęp 27.01.2015]

<sup>28</sup> Informacje dotyczące bezpieczeństwa pregabaliny ze strony FDA:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm154524.htm> [dostęp 27.01.2015]

<sup>29</sup> Informacje dotyczące bezpieczeństwa pregabaliny ze strony FDA:

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm262247.htm> [dostęp 27.01.2015]

<sup>30</sup> Informacje dotyczące bezpieczeństwa pregabaliny ze strony FDA:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm261325.htm> [dostęp 27.01.2015]

<sup>31</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996 Feb;17(1):1-12.