



Akreditasi PP IAI-2 SKP

Efektivitas Pregabalin untuk Terapi Nyeri Kronis: *Evidence-based Review*

I Putu Eka Widyadharma

Bagian/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Pregabalin ((S)-3-aminomethyl-5-methyl hexanoic acid) merupakan obat baru yang memiliki struktur analog neurotransmitter penghambat, yaitu GABA (g-aminobutyric acid). Pregabalin berikatan dengan α -2- δ subunit saluran kalsium (*voltage-gated calcium channels*), sehingga dapat mengurangi pelepasan beberapa neurotransmitter eksitatorik dan menghambat terjadinya hiperalgesia dan sensitasi sentral. Pregabalin memiliki efek antikonvulsan, antihiperalgesik, dan ansiolitik yang mirip gabapentin, namun memiliki sifat farmakokinetik lebih baik. Pregabalin secara umum diindikasikan untuk beberapa kondisi nyeri kronis, seperti nyeri pasca-trauma medula spinalis, *post-herpetic neuralgia*, fibromialgia, neuralgia trigeminal, *diabetic peripheral neuropathy* (DPN), dan penyakit neuropati lainnya.

Kata kunci: Pregabalin, nyeri kronis, GABA**ABSTRACT**

Pregabalin ((S)-3-aminomethyl-5-methyl hexanoic acid) is a new drug with structure similar to GABA (g-aminobutyric acid), an inhibitory neurotransmitter. Pregabalin binds to α -2- δ subunit of voltage-gated calcium channel to inhibit the release of excitatory neurotransmitter to prevent hyperalgesia and central sensitization. Pregabalin has anticonvulsant, antihyperalgesia, and anxiolytic properties similar to gabapentin, with better pharmacokinetic profile. It is indicated for several chronic condition as post-spinal trauma pain, post-herpetic neuralgia, fibromyalgia, trigeminal neuralgia, diabetic peripheral neuropathy (DPN), and other neuropathies. **I Putu Eka Widyadharma.**

Effectivity of Pregabalin for Chronic Pain : Evidence-based Review.**Keywords:** Pregabalin, chronic pain, GABA**PENDAHULUAN**

Nyeri neuropatik didefinisikan sebagai nyeri akibat lesi jaringan saraf baik perifer maupun sentral; bisa diakibatkan oleh beberapa penyebab seperti amputasi, toksik (akibat kemoterapi), metabolismik (neuropati diabetik), atau juga infeksi, misalnya herpes zoster pada neuralgia pasca-herpes, dan lain-lain. Nyeri neuropatik bisa muncul spontan (tanpa stimulus), dengan stimulus, atau kombinasi keduanya. Nyeri neuropatik bersifat *non-self-limiting*, bukan bersifat protektif biologis, melainkan nyeri yang berlangsung dalam proses patologi penyakit itu sendiri. Nyeri bisa bertahan beberapa bulan sampai tahun sesudah cedera sembuh, sehingga berdampak luas dalam strategi pengobatan

termasuk aspek psikologik.¹

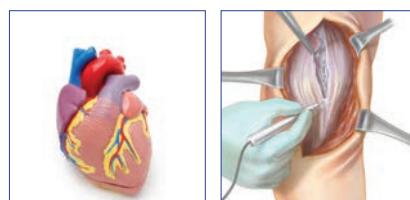
Nyeri neuropatik dapat timbul dari kondisi yang mempengaruhi sistem saraf tepi atau pusat; gangguan otak dan korda spinalis, seperti sklerosis multipel, *stroke*, dan spondilitis atau mielopati post-traumatik, dapat menyebabkan nyeri neuropatik; gangguan sistem saraf tepi termasuk penyakit saraf spinalis, ganglia dorsalis, dan saraf tepi. Aktivasi nervus simpatetik abnormal, pelepasan katekolamin, dan aktivasi *free nerve endings* atau neuroma dapat menimbulkan *sympathetically mediated pain*. Nyeri neuropatik dapat dihubungkan dengan penyakit infeksi, paling sering HIV, dan juga yang paling sering dan penting

dalam morbiditas pasien kanker. Nyeri pada pasien kanker dapat timbul dari kompresi tumor pada jaringan saraf atau kerusakan sistem saraf karena radiasi atau kemoterapi.¹

Pada penanganan nyeri neuropatik, perlu dipahami telah terjadi perubahan pada sistem saraf pusat dan perifer yang menghasilkan manifestasi klinis berupa nyeri neuropatik ini. Penanganannya adalah dengan menurunkan eksitabilitas neuron (dengan pregabalin, gabapentin, lidokain, dan karbamazepin), meningkatkan inhibisi ke perifer (dengan *tricyclic antidepressant/TCA* dan *serotonin - norepinephrine reuptake inhibitor/SNRI*), memodulasi sistem neuroimun, dan restorasi fenotip neuron.² Salah satu obat yang di-

Dipresentasikan pada acara Workshop Pain Management for Primary Care Physician Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya & Perdossi Jaya, 20 Juni 2014

Alamat korespondensi email: ekawidyadharma@yahoo.com



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

rekomendasi untuk manajemen nyeri neuropatik adalah pregabalin. Pada makalah ini akan dibahas peranan pregabalin dalam pengobatan berbagai nyeri kronis, khususnya nyeri neuropatik.

PREGABALIN

Pregabalin (3-isobutyl gamma) merupakan molekul sintetik baru yang merupakan analog γ -aminobutyric acid (GABA), suatu inhibitor neurotransmitter, seperti halnya gabapentin yang dapat berperan sebagai penghambat hiperekstabilitas neuron. Pregabalin berperan dengan memodulasi aktivitas *voltage-gated Ca²⁺ channel* (Cav). Umumnya pregabalin digunakan sebagai obat antikejang, namun berbagai penelitian menemukan potensi pregabalin sebagai salah satu terapi lini pertama untuk nyeri neuropatik. Walaupun strukturnya berkaitan erat dengan GABA, pregabalin tidak bekerja langsung pada reseptor GABA melainkan dengan cara memodifikasi pelepasan GABA sinaptik atau nonsinaptik.^{2,3}

Pregabalin berikatan sangat erat dengan subunit $\alpha_2\delta$ dari *voltage-gated Ca²⁺ channel* tempat pregabalin bertindak sebagai ligan $\alpha_2\delta$ dan memiliki aktivitas sebagai analgetik, antikejang, dan anticemas. Pregabalin juga dapat bekerja pada pre-sinaps untuk menurunkan pelepasan glutamat, efek ini mungkin bergantung terhadap penurunan masuknya Ca²⁺ pre-sinaptik melalui Cav.^{3,4}

Mekanisme Kerja

Mekanisme kerja pasti pregabalin masih belum secara diketahui dengan baik, namun pregabalin diketahui memiliki interaksi yang mirip dengan *binding site* gabapentin dan profil farmakologisnya juga serupa. Pregabalin berperan pada subunit $\alpha_2\delta$ pre-sinaps dari *voltage-gated calcium channel* dengan afinitas pengikatan dan potensi 6 kali lebih kuat daripada gabapentin. Kanal ini tersebar secara luas pada sistem saraf sentral ataupun perifer pre-sinaptik.^{2,3}

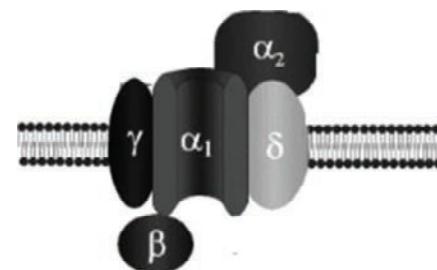
Cav dibagi menjadi 6 kelas, yaitu P-, Q-, N-, L-, T- dan R-. Pembagian ini berdasarkan ketergantungan voltasenya, kinetik, dan sensitivitasnya terhadap obat. Kelas N-diketahui berperan dalam proses sensitiasi nyeri. Kanal ini juga dibagi menjadi 5 subunit; peranan pregabalin terhadap subunit $\alpha_2\delta$ memodulasi masuknya kalsium pada saraf

Tabel 1. Perbandingan antara Gabapentin dengan Pregabalin⁸

Aspek yang dibandingkan	Gabapentin	Pregabalin
Struktur		
Bioavailabilitas	27 – 60%	90%
T _{max} (jam)	2 – 3	1
Pengikatan dengan protein plasma	<3%	0
Potensi	+	+++++
t _{1/2} (jam)	5 – 7	5.5 – 6.7
Metabolisme	Tidak	Tidak
Eliminasi	Ginjal (100% tidak diubah)	Ginjal (92 – 99% tidak diubah)
Jadwal dosis	3 kali sehari	2 atau 3 kali sehari
Dosis	1800 – 3600 mg/hari	150 – 600 mg/hari
Waktu mencapai dosis efektif	9 hari	1 hari

terminal, dan menurunkan pelepasan beberapa neurotransmitter seperti glutamat, noradrenalin, serotonin, dopamin, dan substansi P. Pregabalin memiliki efek target terhadap kanal kelas L-, T- dan N-. Pregabalin tidak memiliki efek terhadap tekanan darah atau fungsi jantung karena tidak selektif untuk kanal kalsium kelas L-.^{3,5}

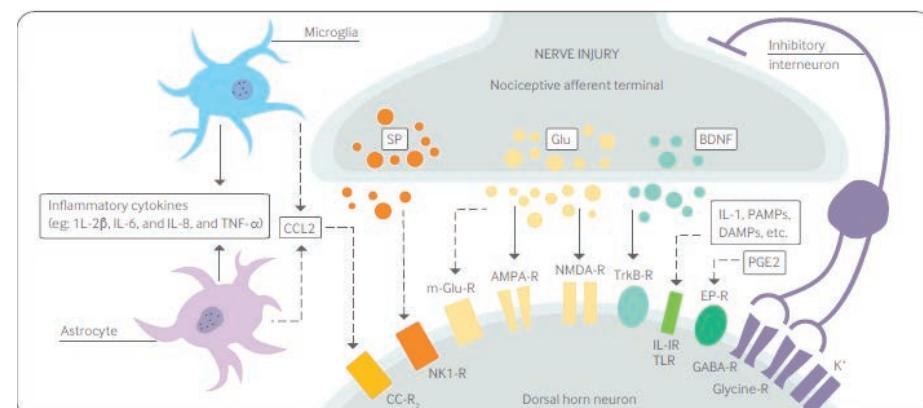
Berdasarkan uji coba hewan yang dimutasi berupa substitusi arginin terhadap alanin pada subunit $\alpha_2\delta$ nya, ditemukan adanya



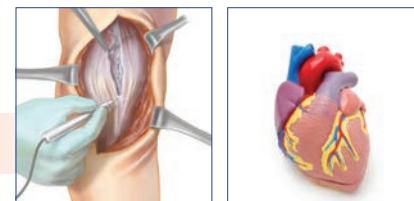
Gambar 1. Struktur kanal kalsium³

penurunan pengikatan pregabalin dan efek analgesiknya, sehingga dihipotesiskan bahwa pregabalin memiliki efek analgesik melalui pengikatannya pada subunit ini. Pada uji coba ini juga ditemukan respons analgesik yang menurun dengan pemberian amitriptilin dan morfin.³

Peningkatan regulasi subunit $\alpha_2\delta$ pada Cav berperan penting dalam hipersensitasi. Melalui proses pengikatan pada Cav, pregabalin berperan menginhibisi eksitabilitas neuron dan menurunkan sensitasi sentral. Proses inhibisi ini terjadi, khususnya pada area – area di sistem saraf pusat yang padat sinaps, seperti neokorteks, *amygdala*, dan *hippocampus*. Aktivitas ektopik ini akan diturunkan, sementara fungsi normalnya tidak dipengaruhi. Pregabalin juga tidak aktif pada reseptor GABA_A dan GABA_B, tidak dikonversi menjadi GABA atau antagonis GABA dan tidak mengganggu uptake dan degradasi GABA.^{3,6,7}



Gambar 2. Synaptic Junction pada dorsal horn medula spinalis⁵



Selain itu, pregabalin juga bekerja menghambat pelepasan glutamat pre-sinaps dan post-sinaps pada sistem saraf pusat.^{4,6} Glutamat merupakan asam amino eksitatorik yang dilepaskan jika ada stimulus nyeri.¹² Glutamat akan berinteraksi dengan reseptor subtipen (orde kedua) termasuk reseptor inotropik, seperti AMPA (*α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*), NMDA (*N-methyl-D-aspartate*), kainite, dan reseptor glutamat metabotropik. Dengan adanya stimulus berulang, glutamat akan mengikat reseptor AMPA menyebabkan terbukanya kanal natrium dan kalsium, masuknya kedua ion ini menghasilkan potensial aksi.^{6,7} Pelepasan glutamat terus-menerus karena stimulus nyeri, akan menyebabkan akumulasi pada reseptor ini sehingga melepaskan ion Mg²⁺ (penstabil reseptor NMDA) dari reseptor NMDA dan memperlama durasi terbukanya NMDA receptor-coupled ion channel.³ Aktivasi NMDA receptor-coupled ion channel menyebabkan depolarisasi sel dan menginduksi masuknya kalsium. Stimulasi reseptor NMDA ini akan memproduksi sensitiasi sentral, sehingga stimulus yang sedikit saja akan dapat mengaktifasi neuron orde kedua di medula spinalis.⁹ Sensitiasi sentral ini akan bermanifestasi sebagai amplifikasi respons terhadap stimulus (hiperalgesia), penyebaran sensitivitas nyeri pada lokasi cedera (hiperalgesia sekunder) dan penurunan ambang nyeri, sehingga dapat timbul nyeri spontan.⁹ Mekanisme inilah yang dihambat melalui penghambatan glutamat, sehingga impuls nyeri akan dihambat.

Efektivitas Pregabalin dalam Terapi Nyeri Kronis

Spinal Cord Injury

Pregabalin merupakan obat lini pertama untuk mengobati neuropati pada kasus cedera medula spinalis. Sebuah penelitian multicenter randomized terhadap 137 pasien selama 12 minggu membandingkan pasien yang diberi pregabalin 150-600 mg/hari dengan plasebo. Evaluasi dengan endpoint *mean pain score* mendapatkan rata-rata skor nyeri di kelompok pregabalin lebih rendah dibandingkan di kelompok plasebo, dengan efikasi selama satu minggu. Rata-rata dosis pregabalin dalam 3 minggu setelah fase stabil adalah 460 mg/hari.¹⁰ Pada gangguan fungsi ginjal perlu dipertimbangkan penurunan dosis.

Tabel 2. Creatinine clearance dengan total pregabalin daily dose^{6,7}

Creatinine clearance (mL/min)	Total pregabalin daily dose*		Dose regimen
	Starting dose (mg/day)	Maximum dose (mg/day)	
60	150	600	BID or TID
30 - <60	75	300	BID or TID
15 - <30	25-50	150	OD or BID
<15	25	75	OD
Supplementary dose following hemodialysis (mg)	25	100	Single additional dose

Efek samping yang biasa terjadi berupa *dizziness*, *drowsiness*, pandangan kabur, ataksia, disartria, letargi, gangguan ingatan, euphoria, tremor, peningkatan berat badan, konstipasi, bibir kering, edema perifer, dan edema wajah.^{6,7,9}

Fibromialgia

Fibromialgia merupakan suatu penyakit kronis dengan berbagai kondisi rasa nyeri (*widespread pain*), dengan gejala klinis seperti alodinia, hiperalgesia, dan beberapa gejala tambahan seperti kelelahan kronis, gangguan tidur, kekakuan, cemas dan depresi, kesemutan, gangguan kognitif, dan nyeri kepala. Penelitian pregabalin pada sindrom fibromialgia menunjukkan hasil memuaskan. Penelitian ini membandingkan plasebo dan 3 dosis pregabalin, yaitu 300, 450, 600 mg selama 14 minggu dan didapatkan hasil signifikan pada 3 kelompok dibandingkan plasebo, yakni penurunan *mean VAS* sebanyak 30%, 42%, 50%.^{3,6,7}

Berdasarkan studi pada 529 pasien yang mendapat pregabalin 150 mg/hari, 300 mg/hari, atau 400 mg/hari dibandingkan plasebo dalam 8 minggu, ditemukan perbaikan skala nyeri terjadi signifikan pada minggu pertama dan bertahan sampai minggu ke-7. Pasien yang mendapat pregabalin 300 mg/hari dan 450 mg/hari mengalami penurunan tingkat kelelahan, keringanan rasa nyeri, dan peningkatan kualitas tidur.¹¹

Neuralgia Trigeminal

Pregabalin juga digunakan dalam terapi neuralgia trigeminal. Dosis anjuran dimulai dengan 150 mg/hari, dititrasi menjadi 300 mg/hari sesudah satu minggu dan 600 mg/hari pada minggu-minggu berikutnya. Titrasi sangat tergantung pada kemampuan pasien menoleransi obat dan tercapainya efek terapi yang diharapkan. Pada gangguan fungsi ginjal, dosis diturunkan 50% untuk setiap penurunan 50% fungsi ginjal, karena

gangguan fungsi ginjal akan meningkatkan waktu paruh pregabalin. Pasien hemodialisis memerlukan dosis tambahan, karena setiap 4 jam dialisis akan membersihkan 50 % pregabalin dalam tubuh.^{6,7}

Post-herpetic Neuralgia

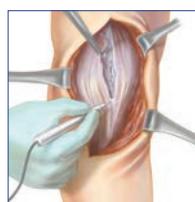
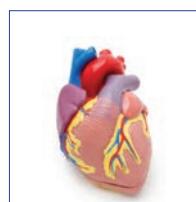
Post-herpetic neuralgia (PHN) merupakan komplikasi herpes zoster yang paling ditakuti, sering dilaporkan terjadi pada orang tua. Gejala yang muncul seperti nyeri spontan, *evoked pain*. Nyeri spontan berupa rasa terbakar, rasa nyeri konstan, keram, dan distesia. Sedangkan *evoked pain*, yaitu hiperalgesia dan allodinia. Juga dapat terjadi hiperhidrosis, pruritus, tic, hipoestesia, paresis, dan paralisis.

Patofisiologi *post-herpetic neuralgia* adalah terjadinya *neuronal injury* yang menyebabkan neuron sentral dan perifer menghasilkan *spontaneous discharges* dan juga menurunkan ambang aktivasi rasa nyeri pada stimulus bukan nyeri.

Pregabalin merupakan obat analgesik lini pertama untuk *post-herpetic neuralgia*. Mekanisme kerja pregabalin pada kondisi ini adalah menurunkan influks kalsium pada ujung saraf, menghilangkan neurotransmitter eksitatorik yang lepas pada ujung saraf. Dosis biasanya dititrasi sampai 600 mg/hari.⁷

Sebuah penelitian menilai efikasi dan keamanan pregabalin pada 238 pasien PHN. Ditemukan penurunan skala nyeri pada pasien yang menerima pregabalin dibandingkan dengan plasebo. Efikasi didapatkan sejak minggu pertama dan dipertahankan selama 8 minggu, sebesar 26% (NNT 6,3) pada dosis pregabalin 150 mg/hari dan 28% (NNT 5,6) pada dosis pregabalin 300 mg/hari yang dibagi 3 dosis.¹²

Van Sechtert, et al, menilai efikasi dan keamanan pregabalin dosis 75 mg, 150 mg,



CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

atau 300 mg yang dibagi 2 dosis dibandingkan plasebo selama 13 minggu. Ditemukan semua dosis secara signifikan lebih efektif mengurangi nyeri. Perbaikan ditemukan dari minggu pertama dan meningkat sampai minggu 13. Efikasi sebesar 26.5% (NNT 5,26) pada dosis pregabalin 150 mg/hari dan 37,5% (NNT 3,31) pada dosis pregabalin 300 mg/hari.⁹

Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN)

Sebuah penelitian terhadap 146 pasien dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas pregabalin dalam mengurangi nyeri yang berkaitan dengan DPN; pregabalin 3 x 100 mg sehari dibandingkan dengan plasebo tanpa fase titrasi. Pregabalin menghasilkan perbaikan signifikan dibandingkan plasebo untuk skala nyeri yang dinilai menggunakan *daily patient diary*, kualitas tidur, dan kualitas hidup. Perbaikan nyeri dan kualitas hidup ditemukan sejak minggu pertama dan tetap berlangsung hingga minggu ke 8. Pada studi ini ditemukan nilai efikasi sebesar 40% (NNT 3,92).¹³

Studi lain menemukan bahwa pregabalin 300 mg dan 600 mg/hari menghasilkan

perbaikan skala nyeri dibandingkan plasebo; dosis pregabalin dititrasi selama 6 hari. Perbaikan ditemukan sejak minggu pertama dan bertahan selama 5 minggu periode studi. Tidak ditemukan bukti dosis 600 mg lebih baik dibandingkan 300 mg, sebaliknya efek samping ditemukan tergantung dosis. Pada studi ini ditemukan efikasi sebesar 46% (NNT 3,55) pada dosis pregabalin 300 mg dan 48% (NNT 3,27) pada dosis pregabalin 600 mg.¹⁴

Nyeri Neuropatik Refrakter

Sebuah penelitian terhadap 81 pasien nyeri refrakter yang berhubungan dengan DPN atau PHN dilakukan untuk menilai efikasi dan keamanan jangka panjang pregabalin. Sampel memiliki riwayat manajemen nyeri yang inadekuat atau efek samping yang tidak dapat ditoleransi terhadap antidepresan trisiklik (TCA) (lebih dari 75 mg/hari lebih dari 2 minggu); gabapentin (lebih dari 1800 mg/hari lebih dari 2 minggu) dan pengobatan lini ketiga (lebih dari 2 minggu). Pasien diberi pregabalin 150-600 mg/hari yang kemudian dititrasi mencapai dosis efektif dan yang dapat ditoleransi. Kemudian pregabalin dihentikan dalam interval 3 bulan untuk mengevaluasi munculnya

nyeri neuropatik. Sebelum diterapi dengan pregabalin, ditemukan rerata skala nyeri berdasarkan VAS (*Visual Analog Scale*) masing-masing adalah 73 mm pada DPN dan 75 mm pada PHN. Pada akhir minggu pertama, ditemukan rerata skor masing-masing adalah 47 dan 48 mm. Pada minggu ketiga 45% dan 36% pasien melaporkan penurunan skala nyeri lebih dari 50%. Pada minggu ke-15 ditemukan penurunan skala nyeri pada 36% dan 38% pasien.¹⁵

RINGKASAN

Nyeri neuropatik didefinisikan sebagai nyeri akibat lesi jaringan saraf, baik perifer maupun sentral; dapat timbul dari kondisi yang mempengaruhi sistem saraf tepi atau pusat. Pada penanganan nyeri neuropatik, perlu dipahami telah terjadi perubahan pada sistem saraf pusat ataupun perifer yang menghasilkan manifestasi klinis berupa nyeri neuropatik ini. Penanganannya adalah dengan menurunkan eksitabilitas neuron, meningkatkan inhibisi ke perifer, memodulasi sistem neuroimun, dan restorasi fenotip neuron.³ Salah satu obat yang direkomendasikan untuk manajemen nyeri neuropatik adalah pregabalin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hamill RJ. The assessment of pain. In: Handbook of Critical Care Pain Management. New York: McGraw-Hill Inc: 1994. p. 13-25
2. Rahman W, Dickenson AH. Recent development in neuropathic mechanism : Implication for treatment. Reviews in Pain 2011; 5(2)
3. Gajraj NM. Pregabalin : Its pharmacology and use in pain management. Anesth Analg. 2007;105:1805-15
4. Katzung BG. Basic & clinical pharmacology. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2010.
5. Mangku G. Diktat kumpulan kuliah, bagian/SMF anestesiologi dan reanimasi fakultas kedokteran Universitas Udayana, Denpasar; 2002.
6. Vranken JH. Mechanism and treatment of neuropathic pain. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry 2009; 9: 71-8
7. Hall CG et al. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. BMC Family Practice 2013;14 : 28.
8. Loese JD. General considerations of chronic pain, in Bonica's management of pain. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001
9. Bohlego S, Alsaadi T, Amir A, Hosny H, Karawagh AM, Moulin D, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain: Expert panel recommendation for the middle east region. J Internat Med Res. 2010;38 : 295-317.
10. Siddal PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: A placebo-controlled trial. Neurology 2006;67:1792-800
11. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005;52:1264-73.
12. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbance in patients with post-herpetic neuralgia: Results of a randomized placebo-controlled clinical trial. Pain 2004;109:26-35.
13. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double blind, placebo controlled trial. Pain 2004;110:628-38
14. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. Neurology 2004;63:2104-10.
15. D'Urso De Cruz E DR, Stacey B, Siffert J, Emir B. Long-term treatment of painful DPH and PHN with pregabalin in treatment-refractory patients. San Diego, California: American Diabetes Association 64th Scientific Sessions. 2005 June.