

Аналіз ефективності терапії прегабаліном у пацієнтів із післяінсультним невропатичним болем центрального генезу

Пацієнти, які перенесли інсульт, часто відчувають невропатичний біль (НБ) центрального генезу. Центральний післяінсультний НБ (ЦПНБ) з'являється в часовому діапазоні від 7 днів до 24 місяців після інсульту. Фармакологічна терапія ЦПНБ є важливою складовою відновлення хворих та підвищення якості їхнього життя. В. Rahajeng et al. провели дослідження, метою якого було оцінити динаміку зменшення проявів ЦПНБ на тлі терапії прегабаліном. Автори виявили, що прегабалін здатний суттєво поліпшувати стан таких пацієнтів через 12 тижнів лікування. Отримані результати, огляд яких ми пропонуємо до вашої уваги, опубліковані у виданні International Journal of Pharmaceutical Research (2021; 13 (1): 2805-2814).

За даними Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP), центральний біль – це біль, спричинений ураженням центральної нервової системи (ЦНС). Пошкодження ЦНС є наслідком розвитку інсульту, розсіяного склерозу і травми спинного мозку.

ЦПНБ виникає у 1-12% пацієнтів після інсульту, причому в жінок його поширеність вища, ніж у чоловіків. Захворюваність на ЦПНБ, яка становить 11-55% у популяції, залежить від локалізації ураження. Так, вона є дуже високою після перенесеного інфаркту мозку в латеральній судинній зоні або ураження вентральної задньої частини таламуса.

Фактори ризику ЦПНБ включають такі, як (Акууз, Кугу, 2016; Klit et al., 2015):

- молодий вік;
- стать (жіноча);
- тяжкість інсульту;
- ригідність м'язів;
- цукровий діабет;
- розлади чутливості;
- депресія;
- наявність болю до інсульту.

Серед ознак та симптомів ЦПНБ зустрічаються біль, поколювання, простріли, здавлювання, пульсація та їх поєднання, що можуть зберігатися або зникати. Неприємні відчуття можуть посилюватися при рухах хворого, дотику, зміні температури або стресі. Особи із ЦПНБ також інколи відчувають алодинію, гіпералгезію та дизестезію. Ці неспецифічні симптоми НБ вказують на необхідність застосування специфічних діагностичних критеріїв (Klit et al., 2015; Kumar et al., 2009).

Фармакологічна терапія включає препарати, які діють на нервову систему, такі як стабілізатори електричної активності мембран; препарати, що поліпшують активність амінергічної системи; антагоністи глутаматних рецепторів; агоністи рецепторів γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) та блокатори кальцієвих каналів N-типу. Автори зауважують, що на практиці терапія ЦПНБ все ще базується на методі проб і помилок із застосуванням вищезгаданих класів ліків. Серед стратегій терапії ЦПНБ, що ґрунтуються на доказах, доцільно відзначити амітриптилін (75 мг/добу), деякі протисудомні препарати (габапентин, прегабалін, карбамазепін, ламотриджин, фенітоїн), опіоїди (Klit et al., 2009; Siniscalchi et al., 2014).

Прегабалін – протисудомний препарат із доведеними перевагами щодо лікування ЦПНБ. Позитивні результати терапії прегабаліном були отримані у дослідженні J.H. Vranken et al. (2008), в якому протягом чотирьох тижнів пацієнти приймали препарат у дозі 125-600 мг/добу. Окрім того, користь прегабаліну в осіб із ЦПНБ, які застосовували його протягом 13 тижнів, було продемонстровано в роботі J.S. Kim et al. (2011), але без суттєвої різниці між групами лікування (150-600 мг/добу) і плацебо. Своєю чергою К. Onouchi et al. (2014) виявили, що прегабалін (150-600 мг/добу), який використовували протягом 53 тижнів, показав сприятливий ефект і добре переносився хворими.

Метою дослідження В. Rahajeng et al. (2021) було з'ясувати, чи впливають на ефективність прегабаліну фактори ризику

виникнення НБ центрального генезу в пацієнтів після інсульту. Для аналізу виживання хворих автори використовували криві Каплана – Мейєра з метою оцінки динаміки зменшення проявів ЦПНБ на тлі терапії прегабаліном. Потім за допомогою логрангового критерію результати порівнювали, щоб визначити, чи були відмінності між кривими виживання.

Матеріали й методи дослідження Когорта пацієнтів і критерії оцінки

Обсерваційне аналітичне дослідження із залученням 36 дорослих пацієнтів (>18 років), які відчували ЦПНБ і не отримували попередньої терапії, було проведене у двох лікарнях м. Джок'якарта (Індонезія) із січня 2016 по листопад 2017 рр. Учасники отримували прегабалін у дозі 75 мг/добу протягом 12 тижнів.

Біль оцінювали за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) на початку лікування, а також на 2, 4, 8 та 12-му тижнях. Терапія вважалася ефективною, якщо наприкінці у пацієнта спостерігалася зменшення проявів болю на $\geq 50\%$.

Статистичний аналіз

Дані оцінювали за допомогою аналізу виживання Каплана – Мейєра, а потім розраховували р-значення із застосуванням логрангового критерію, який слугує для підтвердження результатів кривої.

Критеріями оцінки пацієнтів із ЦПНБ під час терапії прегабаліном у дозі 75 мг/добу протягом 12 тижнів були:

1. Динаміка зменшення болю: пацієнти, які не відчували / відчували зменшення болю на $\geq 50\%$.
2. Стать хворих (жіноча, чоловіча).
3. Вік пацієнтів на момент виникнення ЦПНБ: $55\text{ та } >55$ років.
4. Час початку болю: <12 чи >12 місяців тому.
5. Інші захворювання в анамнезі: кількість епізодів хвороби на додаток до ЦПНБ під час дослідження: <2 або >2 .
6. Медикаментозний анамнез: кількість ліків, окрім прегабаліну або інших анальгетиків, які приймали пацієнти: <2 чи >2 .

Результати дослідження

Результат щодо зменшення болю вважався значущим, якщо спостерігалася зниження показника на $\geq 50\%$. Динаміка зменшення ЦПНБ на тлі терапії прегабаліном у дозі 75 мг/добу впродовж 12 тижнів наведена в таблиці 1. Кількість пацієнтів, які відчували зменшення болю на $\geq 50\%$ залежно від часу, представлена в таблиці 2.

Зменшення болю на $\geq 50\%$ відповідно до кривої Каплана – Мейєра у пацієнтів, які отримували прегабалін протягом 12 тижнів, відображене на рисунку. Так, прегабалін виявився ефективним щодо полегшення ЦПНБ впродовж 12 тижнів, при цьому медіана виживаності було досягнуто на 8-му тижні у 50% хворих, в яких спостерігалася зменшення проявів болю на $\geq 50\%$. На 12-му тижні лише 30,3% пацієнтів не відчували полегшення болю на $\geq 50\%$.

Аналіз результатів лікування за кривими Каплана – Мейєра залежно від статі показав відсутність різниці у зменшенні ЦПНБ між жінками та чоловіками. Також не спостерігалася відмінностей у полегшенні проявів болю між пацієнтами віком <50 і >50 років. Тож можна зробити висновок, що зменшення болю не залежало від статі чи віку.

Оцінка даних за методом Каплана – Мейєра щодо зменшення ЦПНБ залежно від часу виникнення болю також показала відсутність різниці у пацієнтів із його початком <12 та >12 місяців тому. Таким чином, полегшення проявів болю не залежало від часу розвитку ЦПНБ.

На додаток, у хворих із <2 або >2 епізодами інших захворювань в анамнезі не було різниці щодо зменшення проявів болю, що вказувало на відсутність кореляції між даними

| Зменшення болю на $\geq 50\%$ | n пацієнтів (%) |
|-------------------------------|-----------------|
| До 2-го тижня | 5,55 |
| До 4-го тижня | 22,22 |
| До 8-го тижня | 42,86 |
| До 12-го тижня | 69,70 |

| Час оцінки за ВАШ | n | Медіана абсолютної різниці показників за ВАШ (мін.-макс.) |
|-------------------|----|---|
| До 2-го тижня | 36 | 1,00 (0,00-4,00) |
| До 4-го тижня | 36 | 2,00 (0,00-5,00) |
| До 8-го тижня | 36 | 3,00 (0,00-6,00) |
| До 12-го тижня | 36 | 3,00 (0,00-6,00) |
| 2-4-й тиждень | 36 | 1,00 (0,00-3,00) |
| 2-8-й тиждень | 36 | 1,00 (0,00-3,00) |
| 2-12-й тиждень | 36 | 1,00 (0,00-4,00) |
| 4-8-й тиждень | 36 | 1,00 (0,00-4,00) |
| 4-12-й тиждень | 36 | 1,00 (0,00-4,00) |
| 8-12-й тиждень | 36 | 1,00 (0,00-1,00) |

Примітка: р-значення до/після терапії (критерій Фрідмана – Вілкоксона post-hoc) для всіх часових періодів становило 0,000.

Адаптовано за В. Rahajeng et al., 2021

Адаптовано за В. Rahajeng et al., 2021

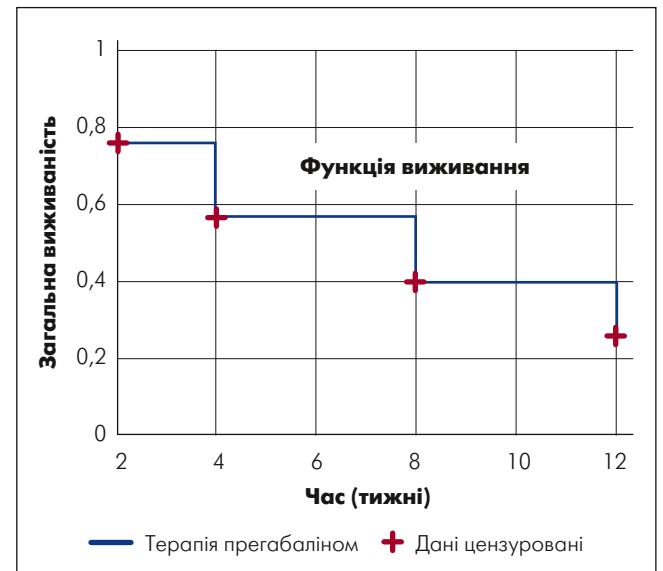


Рисунок. Крива Каплана – Мейєра щодо зменшення болю на $\geq 50\%$ у пацієнтів із ЦПНБ на тлі лікування прегабаліном протягом 12 тижнів

Адаптовано за В. Rahajeng et al., 2021

параметрами. При порівнянні ступеня зниження ЦПНБ у пацієнтів, які до спостереження застосовували <2 та >2 препарати, автори також не виявили впливу медикаментозного анамнезу на полегшення болю.

Отримані результати продемонстрували, що на динаміку зменшення ЦПНБ під час лікування прегабаліном у дозі 75 мг/добу протягом 12 тижнів не впливали такі характеристики пацієнта, як вік, стать, час виникнення болю, анамнез приймання ліків або історія хвороби. На основі логрангового критерію всі р-значення були $>0,05$, що свідчило про відсутність змінних, які впливали б на динаміку полегшення проявів болю у відповідь на застосування прегабаліну при ЦПНБ.

Обговорення

Прегабалін належить до того ж класу протисудомних препаратів, що й габапентин, тому механізм їх дії подібний. Прегабалін може зменшувати біль завдяки механізму зв'язування кальцієвих каналів і модуляції припливу кальцію, тому чинить вплив на ГАМКергічну нейротрансмісію (Toth, 2013).

У поточному дослідженні застосовувана доза прегабаліну становила 75 мг/добу. Ця доза відрізняється від тієї, яку зазвичай призначають для лікування НБ, – 150-600 мг/добу. Використання прегабаліну по 75 мг/добу пояснюється тим, що це дослідження було обсерваційним. Проте доза прегабаліну 75 мг/добу знаходиться у терапевтичному діапазоні й застосовується як початкова (Cross, Sherman, 2017; Onouchi et al., 2014).

Результати дослідження показали, що застосування прегабаліну в дозі 75 мг/добу протягом 12 тижнів сприяє зменшенню ЦПНБ незалежно від часу його виникнення при оцінюванні за шкалою ВАШ ($p < 0,005$). Полегшення болю в пацієнтів спостерігалася із 1-го по 12-й тиждень. Своєю чергою у попередніх дослідженнях згадувалося, що прегабалін знижував ступінь болю із 1-го по 13-й тиждень. Однак варто зазначити, що через 13 тижнів характер зменшення ЦПНБ стає нерегулярним, хоча прегабалін безпечно використовувати до 53 тижнів.

У структурі прегабаліну є заміна амінокислот у третьому положенні. Це підвищує його ліпофільність, біодоступність, поліпшує фармакокінетичний профіль (90%), прискорює всмоктування та збільшує лінійну концентрацію у плазмі. Пікова концентрація прегабаліну досягається через 1 год, а спорідненість до кальцієвих каналів є високою, тому він чинить потужну знеболювальну дію (Khetarpal et al., 2016; Kim et al., 2011; Onouchi et al., 2014).

Факторами ризику ЦПНБ є молодий вік, стать (жіноча), тяжкість інсульту, ригідність м'язів, цукровий діабет, розлади чутливості, депресія та біль перед інсультом. Виразність проявів ЦПНБ залежить від тяжкості інсульту, але не від статі, віку, часу початку чи підтипу інсульту (Bashir et al., 2017; Harno et al., 2014; Klit et al., 2015).

Висновки

Результати, отримані в межах дослідження В. Rahajeng et al. (2021), продемонстрували, що прегабалін суттєво зменшував ЦПНБ ($\geq 50\%$) у 69,7% пацієнтів після 12 тижнів лікування. При цьому на полегшення болю під час лікування прегабаліном не впливали такі чинники ризику, як стать, вік, час появи болю, історія хвороби та приймання ліків.

Підготувала Олена Коробка



ЕКЗИСТА

прегабалін

ЗАВЖДИ Є ВИХІД!

Прегабалін (наприклад екзиста) – вибір при лікуванні невропатичного болю²

Клінічно доведена ефективність при генералізованому тривожному розладі, епілепсії, невропатичному болю та фіброміалгії^{2, 3}

- Максимальна концентрація протягом однієї години³
- Низький ризик взаємодії³
- Лінійна фармакокінетика³



ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ¹

Склад: діюча речовина: прегабалін; Капсули тверді по 75 мг або 150 мг по 14 капсул у блистері, по 2 або 4 блистера в картонній коробці. Код АТХ N03A X16. Показання. Невропатичний біль. Епілепсія. Генералізований тривожний розлад. Фіброміалгія. Протипоказання. Гперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями були запаморочення та сонливість (дивіться повну інструкцію). Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України UA/17002/01/01, UA/17002/01/02. Виробник АТ«Адамед Фарма», Польща. Заявник: АТ «Адамед Фарма», Польща.
Коротка інформація для медичного застосування препарату Екзиста. Повна ін-

формація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
1. Клінічне дослідження з оцінки біоеквівалентності. Study No.PRE-BIO-01-13. Звіт за грудень 2013 року. 2. A. Szczudlik, J. Dobrogowski, J. Wordliczek Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego Ból 2014, Tom 15, Nr 3, s. 8-21. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Екзиста.


ADAMED
Для Родини

