

Дайджест • Психоневрология

Лирика® излечила тенора

67-летнему профессиональному оперному певцу-тенору провели операцию на предстательной железе под анестезией/анальгезией пропофолом и фентанилом в сочетании с эпидуральным введением ропивакаина и морфина. Пациент также был назначен атракурий, дексаметазон, диазепам, пиперациллин и ранитидин. Через 4-5 ч после операции – больной уже полностью отошел от наркоза – у него развилась стойкая икота без каких-либо дополнительных неврологических признаков, свидетельствующих о дисфункции ствола головного мозга. Ранее пациент никогда не испытывал стойкую икоту. Два дня спустя ему назначили баклофен 10 мг 3 р/сут, терапия которой оказалась неэффективной. Дополнительное назначение препаратов для лечения стойкой икоты также не было результативным. Из-за 25-дневной непрерывной икоты у больного возникла анорексия, глубокая депрессия и бессонница.

Было выдвинуто предположение, что частое вовлечение диафрагмы в процесс пения могло привести к длительному увеличению раздражительной синаптической передачи в одиночном ядре ствола мозга, которое контролирует деятельность диафрагмального нерва. Некоторые из препаратов, используемых для проведения анестезии/анальгезии во время операции, возможно, спровоцировали ненормальную пароксизмальную активность в одиночном ядре, что привело к развитию стойкой икоты. Также постоянная икота может быть побочным эффектом при терапии дексаметазоном.

Стойкая икота центрального происхождения рассматривается как особая форма миоклонической эпилепсии, происходящей от одиночного ядра или развивающейся с его участием. Таким образом, было принято решение назначить больному прегабалин (Лирика®) – препарат для лечения фокальной эпилепсии, хронической боли и тревожных расстройств. Прегабалин связывается со вспомогательной субъединицей (α_2 - δ -1 и α_2 - δ -2) потенциалзависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе, что приводит к блокаде этих каналов N- и P/Q-типа, контролирующей высвобождение нейромедиаторов в головном и спинном мозге. По сравнению с габапентином прегабалин активен в низких дозах (обычно от 200 до 600 мг/сут), не требует длительного титрования (достичь максимальных доз можно в течение 1-2 нед). Кроме того, фармакокинетика препарата линейная во всем рекомендованном диапазоне доз. Как прегабалин, так и габапентин в настоящее время используются для лечения некупируемой икоты.

Назначение Лирики в минимальной дозе 25 мг 2 р/сут позволило купировать икоту в течение 3 ч после первого приема препарата. Терапия Лирикой поддерживалась на уровне начальной дозы в течение 2 нед, затем доза была снижена до 12,5 мг/сут (8 дней), а еще через 21 день препарат отменили. Во время лечения не были отмечены побочные эффекты, связанные с приемом прегабалина. За 4-месячный период наблюдения икота не повторялась. Впервые Лирика® излечила тенора.

Nicoletti F., Gradini R., Bassi P.F. et al.
Clin Neuropharmacol. 2009 Mar-Apr; 32 (2): 119

Прегабалин в терапии хронической мигрени

В настоящее время существует ограниченное количество исследований, касающихся профилактического лечения хронической мигрени. Наиболее изученным препаратом в этих исследованиях был топирамат. Испанские ученые провели исследование, в котором оценили роль прегабалина в профилактике хронической мигрени.

В исследование включили 30 пациентов с хронической мигренью (24 женщины, возраст – от 24 до 75 лет), которые не получали другие препараты для профилактики приступов. На протяжении 12 нед пациенты принимали прегабалин, начальная суточная доза которого составила 75 мг с последующей коррекцией дозы с интервалом в 2 нед в зависимости от эффективности препарата и его переносимости. Пациенты вели дневники головной боли, которые начинали заполнять за 4 нед перед первым приемом препарата и до конца исследования. Кроме того, в начале исследования и каждые 4 нед больным проводили тест по влиянию головной боли (НГТ-6 – headache impact test). Основным показателем эффективности терапии служило изменение частоты возникновения головной боли в конце исследования по сравнению с ее исходным уровнем. Вторичными показателями были изменения интенсивности головной боли, необходимость приема дополнительных медикаментов, оценка баллов по шкале НГТ-6 и частота возникновения побочных реакций.

Было показано, что лечение прегабалином приводит к значительному снижению частоты головной боли ($p < 0,0001$) и ее тяжести ($p = 0,0005$), а также уменьшает необходимость в приеме дополнительных лекарств

($p < 0,0001$) и количество баллов по шкале НГТ-6 ($p < 0,0001$). Наиболее частыми побочными реакциями были головокружение (40%), сонливость (29%), нарушение мышления (16,7%), запор и усталость (13,3%).

Таким образом, несмотря на ограниченность открытого дизайна исследования, его результаты позволили предположить, что прегабалин может быть использован в качестве альтернативного препарата для профилактической терапии хронической мигрени. Эти многообещающие результаты должны быть подтверждены в рандомизированных клинических исследованиях.

Calandre E.P., Garcia-Leiva J.M., Rico-Villademoros F. et al.
Clin Neuropharmacol. 2010 Jan-Feb; 33 (1): 35-39

Влияние прегабалина на сон пациентов с фибромиалгией

Пациенты с фибромиалгией (ФМ) часто страдают от нарушений сна. Целью анализа американских ученых была оценка влияния прегабалина на сон у больных ФМ. Анализ был основан на результатах двух рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований прегабалина (300, 450 и 600 мг/сут) у взрослых пациентов с ФМ.

Оценку сна у больных проводили по шкале сна MOS (Medical Outcomes Study Sleep Scale), а также на основании ежедневных записей о качестве сна. Эффективность лечения оценивали с помощью анализа ковариаций. Для количественной оценки прямого влияния лечения на сон в отличие от косвенного (посредством воздействия на болевой синдром) использовали метод опосредованного моделирования.

В общей сложности 748 и 745 пациента были рандомизированы в соответствующих исследованиях. Средний возраст больных составил 48-50 лет, средняя продолжительность течения ФМ – 9-10 лет, исходный уровень болевого синдрома – от умеренного до выраженного.

Результаты исследования показали, что терапия прегабалином значительно улучшала качества сна ($p < 0,001$) и различные показатели по шкале MOS: показатель, свидетельствующий о расстройстве сна (Sleep Disturbance, $p < 0,01$), характеризующий количественные параметры сна (Quantity of Sleep, $p < 0,003$), а также улучшала индекс проблем со сном (Sleep Problem Index, $p < 0,02$). Наиболее эффективным оказалось лечение препаратом в суточной дозе 450 и 600 мг. Также было показано, что 43-80% положительных воздействий прегабалина на сон были прямыми последствиями терапии, а меньшая часть – в результате косвенного эффекта лечения посредством снижения болевого синдрома.

Полученные данные демонстрируют положительное влияние прегабалина на сон у пациентов с ФМ, которое проявляется в результате преимущественно прямого действия препарата на дисфункцию сна.

Russell I.J., Crofford L.J., Leon T. et al.
Sleep Med. 2009 Jun; 10 (6): 604-10. Epub 2009 May 1

Прегабалин в терапии алкогольной и бензодиазепиновой зависимости

P. Oulis и соавт. провели анализ доступных данных, касающихся использования прегабалина в терапии алкогольной и бензодиазепиновой зависимости. Всего было найдено 1 открытое и 1 двойное слепое рандомизированное исследование этого препарата в лечении алкогольной зависимости. Относительно бензодиазепиновой зависимости были получены данные всего нескольких клинических случаев и 1 открытого исследования. При обоих состояниях прегабалин способствовал значительному улучшению симптомов при назначении в дозе от 150 до 450 мг/сут при алкогольной зависимости и 225-900 мг/сут при бензодиазепиновой зависимости. Более того, побочные эффекты вследствие проводимой терапии были легкой степени тяжести и самостоятельно проходили.

Таким образом, несмотря на ограниченность качества дизайна вышеуказанных исследований, авторы анализа подчеркивают, что прегабалин может стать инновационным подходом к высокоэффективной и безопасной терапии алкогольной и бензодиазепиновой зависимости.

Oulis P., Konstantakopoulos G.
CNS Neurosci Ther. 2010; 16 (1): 45-50

Исследование противосудорожной активности прегабалина у пациентов с парциальными припадками

Американские ученые провели исследование, в котором оценили быстроту наступления противосудорожного эффекта прегабалина в случае его назначения в качестве дополнительной терапии при рефрактерных парциальных припадках.

С этой целью был проведен анализ данных четырех 12-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо контролируемых исследований в параллельных группах, в которых принимали участие пациенты с рефрактерными парциальными припадками, получавшие прегабалин в дозе от 150 до 600 мг/сут или плацебо. В некоторых группах пациентов дозу препарата увеличивали на протяжении первых 7 дней лечения, тогда как в других группах его назначали в фиксированной дозе без ее последующего повышения.

Отмечено, что в группе прегабалина доля пациентов без припадков в любой день терапии была больше по сравнению с исходным уровнем, тогда как в группе плацебо такого различия не было. Значительно больше больных без припадков наблюдалось в группе прегабалина 150-600 мг/сут и группе фиксированной терапии прегабалином в дозе 600 мг/сут начиная уже со 2-го дня лечения ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо). С 8-го дня в связи с завершением 1-й недели периода повышения дозы препарата в двух исследованиях доля пациентов без судорог в группе прегабалина оставалась относительно постоянной.

Этот структурный анализ показывает, что прегабалин позволяет быстро снизить частоту парциальных припадков. Более того, было доказано, что значительное подавление судорог у пациентов с рефрактерными парциальными припадками наблюдалось уже через 2 дня лечения данным препаратом.

Ramsay R.E., Perucca E., Robbins J. et al.
Epilepsia. 2009 Aug; 50 (8): 1891-1898. Epub 2009 Jun 1

Эффективность и безопасность комбинированной терапии лидокаиновым пластырем 5% и прегабалином при постгерпетической невралгии и диабетической полинейропатии

Нейропатическая боль довольно трудно поддается лечению, поскольку в ее основе лежит сложный патофизиологический процесс. R. Vaгон и соавт. из подразделения исследований и терапии неврологической боли Universitetsklinikum Schleswig-Holstein (г. Киль, Германия) провели исследование эффективности, переносимости и безопасности комбинированной терапии 5% лидокаиновым пластырем и прегабалином в снижении нейропатической боли у больных с постгерпетической невралгией (ПГН) и диабетической полинейропатией (ДПН).

После завершения 4-недельного периода монотерапии 5% лидокаиновым пластырем или прегабалином пациентам, у которых не удалось достичь терапевтического ответа, назначили комбинированную терапию этими препаратами длительностью 8 нед. Больные с достаточным терапевтическим ответом продолжали ранее назначенную монотерапию. Конечные точки эффективности включали изменения по шкале NRS-3 по сравнению с показателями на момент начала комбинированной терапии, изменения по шкале оценки общего клинического впечатления и общего впечатления пациента об изменениях (CGIC/PGIC), а также удовлетворенность пациента лечением. Оценка безопасности включала все неблагоприятные явления, побочные явления, связанные с приемом препарата, и прекращение терапии по причине неблагоприятных явлений.

Всего в исследование включили 229 больных, из них 68 пациентов с ПГН, 161 – с ДПН. 71 пациенту была назначена монотерапия 5% лидокаиновым пластырем, 57 добавили к лидокаину прегабалин; 57 пациентов принимали монотерапию прегабалином, 44 получили дополнение к этому 5% лидокаиновый пластырь. Демографические показатели между группами лечения существенно не различались.

Исследование показало, что пациенты, продолжающие монотерапию, имели дополнительное уменьшение баллов по шкале NRS-3. С другой стороны, у больных, получавших комбинированную терапию, также было достигнуто клинически значимое сокращение NRS-3 в дополнение к улучшению, достигнутому в течение 4 нед монотерапии. Улучшение было сопоставимым между двумя группами комбинированной терапии. Кроме того, значительно повысилась удовлетворенность пациентов проводимой терапией. Нежелательные явления были аналогичны ранее зарегистрированным во время соответствующего курса монотерапии. Переносимость комбинированной терапии, как правило, была хорошей.

Таким образом, у пациентов с ПГН и болевой ДПН без адекватного ответа на монотерапию комбинированное назначение 5% лидокаинового пластыря и прегабалина позволяет достичь дополнительного клинически значимого уменьшения болевого синдрома, а также является безопасным методом терапии этой категории пациентов.

Baron R., Mayoral V., Leijon G. et al.
Curr Med Res Opin. 2009 Jul; 25 (7): 1677-1687

Подготовила **Ольга Татаренко**