

Chronic pain, fibromyalgia and treatment of pregabalin



Dr. Valentina Reshkova, PhD, DSc

Medical University-
Sofia, Department of
internal medicine,
Clinic of Rheumatology,
University Hospital
"St. Ivan Rilski", Sofia,
Bulgaria

Physiological pain is important in protecting the organism from harm while maladaptive (pathological) pain injury is caused by functional abnormality of the nervous system. Clinically this is often manifested as "hyperalgesia" or "allodynia" or both. They have similar mechanisms: peripheral and central sensitization. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction has been demonstrated as part of the pathophysiological found in patient with fibromyalgia. Somatosensory abnormalities, cerebrospinal fluid and functional neuroimaging studies all suggest that abnormal pain processing is the central pathophysiological process in fibromyalgia. The pain in fibromyalgia is chronic neuropathic pain. Diffuse pain is often accompanied by a wide range of symptoms, including fatigue, sleep disturbance, functional impairment, cognitive dysfunction, variable bowel habits, depression, stiffness and more. Pregabalin was the first drug to receive approval from FDA for the treatment of fibromyalgia in the USA. Pregabalin has very good clinical effect for treatment of neuropathic pain and fibromyalgia.

keywords:

chronic pain, fibromyalgia, pregabalin

ХРОНИЧНА БОЛКА, ФИБРОМИАЛГИЯ И ЛЕЧЕНИЕ С ПРЕГАБАЛИН



**д-р Валентина
Решкова, гм**

МУ-София, Катедра
по Вътрешни
болести, Клиника по
ревматология, УМ-
БАЛ „Св. И. Рилски“,
гр. София

Ключови думи:

хронична болка,
фибромиялгия,
прегабалин

Болката се предизвиква от увреждане на тъканите, но продължава и след оздравяването на лезията, която я причинява. В този случай говорим за невропатна/хронична болка, тя не се дължи на активиране на ноцицепторите, няма протективен ефект и понижава качеството на живот на пациентите. Клиничната картина на фибромиалгията (ФМ) като хроничен болков синдром е резултат от сложни механизми на централно-нервна и нервно-ендокринна регулация, които водят до хронична мускулно-скелетна болка (психогенен ревматизъм, мекотъканен ревматизъм). За лечението на болните с ФМ е необходимо правилното анализиране на психосоматичния модел, който от клиничните признаци преобладава – хроничната болка, неосвежаваща почивка, соматични нарушения, промените в съня или склонността към депресии. Препоръка на EULAR е прилагането на pregabalin за лечение на болката при ФМ. Pregabalin има много добър ефект за повлияване на невропатната болка.

Болката е най-ранният симптом на увреда на тъканите, който показва на пациентите, че имат заболяване и ги отвежда при лекаря. Нейната физиологична цел е да предупреди и предпази човека от увреда на тъканите и тя е необходима за неговото оцеляване^[2].

Хроничната болка продължава повече от 3 месеца. Тя се предизвиква от увреждане на тъканите, но продължава и след оздравяването на лезията, която я причинява. Поради тази причина тя не се дължи на активиране на ноцицепторите, няма протективен ефект и понижава качеството на живот на пациентите. Причините за хронифициране на болката са същите, както и причините за възникване на невропатната болка, защото хроничната болка обикновено е невропатна (с изключение на възпалителната). При невропатната болка първоначалното събитие е увреждане на нервната система, например структурна увреда на периферен нерв, със сетивни нарушения. Концепцията за взаимна асоциация на хроничните болкови синдроми с водеща невропатна болка помага за по-доброто диагностициране на тези състояния без обширни и ненужни изследвания. Тъй като патофизиологично нарушенията на хроничните болкови синдроми са сходни, откриването на определен механизъм и ефективно лекарство при едно заболяване може да бъде приложено и при други^[2].

Клиничната картина на фибромиалгията (ФМ) като хроничен болков синдром е резултат от сложни механизми на централно-нервна и нервно-ендокринна регулация, които водят до хронична мускулно-скелетна болка (психогенен ревматизъм, мекотъканен ревматизъм). Пониженият

праг на болка в болезнените (миофасциални, триггерни) точки и хроничната дифузна болка са основните клинични характеристики на ФМ^[3].

Съвременното лечение на невропатната болка е симптомно ориентирано. Алодинията се повлиява от lidocaine, lamotrigine, gabapentin, amitriptyline, oxycodone и oxycodone комбинации. Стрелкащата болка се лекува с carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, валпроати и gabapentin, парещата болка – с amitriptyline и gabapentin, а парестезиите и дизестезиите – с phenytoin. Медикаментите повлияват различни патофизиологични механизми на болката и не може да се очаква един и същ медикамент да бъде ефективен при всички пациенти. Все още не е възможно да се идентифицира специфичният механизъм, довел до невропатна болка при конкретния пациент. Различни механизми могат да предизвикват едни и същи симптоми^[1].

Невропатната болка се повлиява от няколко основни групи медикаменти: антидепресанти, антиконвулсанти, мембранно-стабилизиращи медикаменти, NMDA антагонисти, алфа2 адренергични агонисти и ГАМКВ агонисти. Опиоидните медикаменти се прилагат при внимателен подбор на пациентите и оптимална дозировка.

Колкото по-рано се започне лечението, толкова вероятността за по-добро повлияване нараства. При започване на лечението, до 6 месеца след възникване на болката 90% от пациентите се повлияват, а до 1 година – 75% се повлияват благоприятно. Намалването на болката с 30% е клинично ефективно за пациента. Започва се с монотерапия с възможно най-ниската доза от избрания медикамент. Титриране-

то на медикаментите се извършва бавно, за да се избегнат страничните ефекти. Дозата се повишава до получаване на ефект или на странични ефекти. Необходимо е да се достигне до максималната доза на медикамента преди да се прецени, че той не е ефективен. Ако първият избор на медикамент е несполучлив и не се отчита повлияване на болката след 1 месец, дозата постепенно се намалява и той се спира. Започва се лечение с втори медикамент до постигане на ефект^[2].

Лекарствена комбинация, която повлиява различни механизми на болката се прилага при пациенти, които не се повлияват от монотерапия. Някои медикаменти имат синергично действие, което позволява редуциране на дозите и получаване на по-добра аналгезия. Основна цел на комбинираното лечение е бързото и ефективно обезболяване. Опитва се комбинация на антидепресанти с антиепилептични медикаменти или на различни антиепилептични медикаменти^[3].

Прилагането на gabapentin заедно с морфин засилва неговото действие върху μ -опиоидните рецептори и по този начин се осъществява фармакодинамична синергия. Amitriptyline повишава плазмените нива на морфина чрез потискане на чернодробната глюкоронизация. Тази фармакокинетична синергия позволява да се намали дозата на морфина. Не се комбинират антидепресанти с моноаминергичен ефект с tramadol, поради нарастване на риска от серотонинергичен синдром^[2].

Лечението трябва да продължи поне 6-12 месеца. След това се опитва постепенно намаляване на дозата. Ако болката се възстанови, лечението се продължава за още 6 месеца.

Лечението на периферната и централна невропатна болка няма принципни различия. Централната болка се повлиява на първо място от антидепресанти и на второ – от антиконвулсанти. При периферната невропатна болка медикаменти на първи избор са антиконвулсантите, а на втори избор – антидепресантите. Медикаменти на трети избор и в двата случая са опиоидите (оxycodone, оxycodone-комбинации и Dihydrocodeine Tartarate BP). При силна болка лечението може да започне направо с тях^[2].

Антиконвулсантите повлияват разкъсващата болка, произхождаща от генерирането на ектопични импулси в централната и периферна нервна система. Ефективни са тези, които чрез своите мембранно-стабилизиращи ефекти въздействат върху йонните канали и потискат ектопичните импулси.

Pregabalin (300-600 mg дневно) е аналог на gabapentin, но с по-бърз ефект, по-добра бионаличност и линейна фармакокинетика. Pregabalin има висок афинитет на свързване на $\alpha 2\delta$ -рецепторите на калциевите канали на ЦНС, в резултат на което намалява инфлуксът на калциевииони в нервните окончания и нивото на невротрансмитерите глутамат и субстанция P. Той е структурен дериват на гама-аминомаслената киселина (GABA). Не блокира натриевите канали, не е активен спрямо рецепторите за опиоидни субстанции, за серотонин и допамин.

Повлиява периферната и централна невропатна болка по-добре от gabapentin. Титрацията и ефектът са бързи (1 седм.) и се повлиява нарушеният сън. Страничните ефекти (при 11%) включват замаяност, сънливост, сухота в устата, периферни

отоци и повишаване на телесната маса. За да се избегнат страничните ефекти, може да се прилага в по-ниски дози – 150-300 mg^[9,10].

Фибромиалгията е хроничен болков синдром, който много добре се повлиява от лечението с pregabalin. Най-важното значение за съпътстващата ФМ при хронични заболявания със структурна патология е признаването ѝ като отделно заболяване. Вниманието трябва да бъде насочено към управлението на ФМ с централнодействащи лекарства, когнитивно поведенческа терапия и повлияването на проблеми със съня^[4,9].

За лечението на болните с ФМ е необходимо правилното анализиране на психосоматичния модел, който от клиничните признаци преобладава – хроничната болка, неосвежаваща почивка, соматични нарушения, промените в съня или склонността към депресии^[9]. Когато е водеща болката и промените в съня, са подходящи антиепилептични аналгетици и опиоидни аналгетици, при водещи болка и склонност към депресивни състояния са подходящи аналгетици и антидепресанти. Едновременно с клиничните изпитвания на SNRI при ФМ, се акцентира върху клиничното изпитване на антиепилептични средства за лечение на хронична болка.

Ефикасността на pregabalin при ФМ е доказан в две двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания – едно 14-седмично и едно 6-месечно^[6]. Прилаганите дози са 300, 450, 600 mg дневно. Ефектът е оценяван по 10-степенна VAS за болка и FIQ. Отбелязва се редуция с 50% на ключовите симптоми при ФМ – болка, умора и безсъние при 14-седмичното проучване в доза 450 mg дневно и в 30% при 6-месечното спрямо плацебо. В статията не се посочва измерване

и оценка на прага на болка, а само на средния болков скор. Той намалява с 50% след проведеното лечение. 56% от болните имат добър терапевтичен отговор за 6 месеца^[6].

Друго клинично проучване сравнява ефикасността на pregabalin 150 mg три пъти дневно, alprazolam 1 mg 3 пъти дневно и плацебо върху промените в съня. Pregabalin сигнификантно редуцира отклоненията въвълновата активност за 1 минута и намалява продължителността на бавновълновия сън.

Pregabalin като монотерапия намалява силата на болката и повлиява промените в съня и умората – ключови симптоми при ФМ. Всичко това е свързано с повишаване на качеството на живот и общото състояние на болните^[6]. Нашите резултати от лечението на ФМ с pregabalin посочват с 22% повишаване на прага на болка, с 29.9% повлияване на промените в съня, с 6% намаляване на умората, с 23% намаляване на главоболието^[3]. Клинични проучвания с pregabalin показват повишаване на прага на болка с 30% при болни, лекувани с 300 mg дневно и с 39% при пациенти, лекувани с 450 mg дневно. Останалите показатели се редуцират с 50%, сравнени с изходните стойности^[6]. Резултатите от международните проучвания с pregabalin не са идентични на нашите, изтъкват по-високата му ефективност. Това може да се обясни с различията в демографските и расови характеристики на включените болни, етиологичните фактори. Проучванията с pregabalin са правени в САЩ, има различие и в климатичните характеристики на регионите, от които са включени пациенти^[6].

Нашите резултати от лечението с pregabalin показва сигнификантно подобрение на прага на болката след

лечение, въпреки че процентното подобрение е по-слабо в сравнение с други международни проучвания^[6]. Pregabalin упражнява антиноцицептивен ефект върху модулацията на калциевите канали и в частност на $\alpha 2\delta$ -лиганда. По този начин редуцира инфлукса на невротрансмитери – глутамат, норадреналин, субстанция P, отговорни за генериране на болка.

Критериите на ACR 1990 и ACR 2010 г. за поставяне на диагноза фибромиалгия са залегнали в новата ревизия на препоръките за диагностика и лечение на фибромиалгия на Европейската лига за борба с ревматизма (EULAR). Осъвременени са през 2016 г. от ревматолози от 12 европейски страни^[5,7]. Те са създадени въз основа на голям преглед на 2 979 заглавия от пълнотекстови публикации и резюмета, 275 обзора, 571 резюмета от конференции и конгреси, 107 метаанализи върху лечението на ФМ. Целта им е да насочат лекарите към правилен подход при наблюдението и лечението на пациентите с ФМ. В анализираниите статии от EULAR са сравнени основно степенята на хроничната болка и оценката по FIQ^[5].

Препоръка на EULAR е прилагането на pregabalin за редукция на болката при ФМ. Публикувани са 7 проучвания и наблюдения с 3 344 болни, лекувани с pregabalin. Клинични проучвания има с pregabalin при болни, лекувани с 300 mg дневно, 450 и 600 mg дневно^[6]. Те показват, че болката след прием на pregabalin 450 mg дневно намалява с 50% за 8 седмици^[6,10]. Болката се повлиява с около 30%, по-слаб ефект има върху качеството на съня и много слаб ефект върху умората. Pregabalin 150 mg дневно също повлиява клиничните симптоми, по-добре от плацебо и по-слабо от по-високите дози 300 и 400 mg^[5,7,8].

Всички проучванията с pregabalin са правени в САЩ^[5]. Добрият ефект на pregabalin върху болката е свързан с висока ефективност върху общото състояние и излизане от инвалидността. Препоръките посочват по-добър ефект на gabapentin, сравнен с pregabalin^[5,7,8,10].

Тези препоръки за ефекта на pregabalin спазваме при лечението на болните с първична ФМ, ОА+ФМ и СЛЕ+ФМ. При болните с водеща хронична дифузна болка, проблеми със съня и хронична умора препоръчваме gabapentin в доза 1200-1600 mg дневно за 3-6 месеца. Когато ефектът върху оплакванията е по-малък от 30% за 3 месеца, се препоръчва прием на pregabalin 300 mg дневно. Допълнително се препоръчва комбинация с лекарства за увеличаване на ефекта върху повлияване на съня и хроничната умора – антидепресанти от групата на SNRI (duloxetine, venlafaxine или анксиолитик stresam). Описаните принципи на лечение при хронични болкови синдроми и фибромиалгия се използват в България и имат успех при диагнозата и лечението. ■

книгопис:

1. Pain, under redaction of Valentina Reshkova, Sofia, 2014,95-119, Medicina and fizikultura.
2. National consensus for diagnosis and treatment of neurologic pain. Under redaction of Prof. Dr. Ivan Milanov, DSc, 2010.
3. Reshkova, V. Evaluation of tender points on the patients with fibromyalgia, treated with different groups of medication. Dissertation for PhD, Sofia, 2013
4. Buskila, D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2000, 12, 113-123.
5. Buskila D., Henriksson, C., Henriksson, K. G., Carville, S. F., Arendt-Nielsen, S., Da Silva P., Danneskiold-Samsøe, B., Dincer, F., Kosek, E., Longley, K., McCarthy, G. M., Perrot, S., Puszczewich, M., Sarzi-Puttini, P., Silman, A., Spath, M., Choy, E. H. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis. 2008, 67, 536-541.
6. Davis M. C., Zautra A. J., Reich J. W. Vulnerability to stress among women in chronic pain from fibromyalgia and osteoarthritis. Ann Behav Med 2001; 13 (3), 215-226.
7. Mactarlane G. J., Kronisch C., Dean L. E., Atzeni F., Häuser W., Fließ E., Choy E., Kosek E., Amris K., Branco J., Dincer F., Leino-Arjas P., Longley K., McCarthy G. M., S Makri S., Perrot S., Sarzi-Puttini P., Taylor A., Jones G. T. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724. Published Online First 4 July 2016
8. Russell IJ, Croford LJ, Leon T et al. The effects of pregabalin on sleep disturbance symptoms among individuals with fibromyalgia syndrome. Sleep Med. 2009, 10:604-610.
9. Russell, I. J. Fibromyalgia syndrome: approach to Management. CNS Spectr. 2008, 13, 3 (Suppl.5), 27-33.
10. Srinivas, G., Clauw D. Drugs of today. The management of fibromyalgia. 2004, 40(6), 539-554.