

О.О. Хаустова¹, Д.О. Асонов^{1,2}¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ²Київський міський клінічний госпіталь ветеранів війни

Ефективність комбінованої терапії прегабаліном і Тераміном у зменшенні вираженості симптомів хронічного больового синдрому

Актуальність проблеми

Хронічний больовий синдром стає дедалі актуальнішою проблемою клінічної медицини. Розповсюдженість хронічного болю (ХБ) становить 20–50% у дорослих осіб у розвинених країнах та >41% — у країнах, що розвиваються (Breivik H. et al., 2013; Fayaz A. et al., 2016; Dahlhamer J. et al., 2018). Витрати на охорону здоров'я та соціально-економічні умови, пов'язані з ХБ, колосальні. У США їх оцінюють у 560–635 млрд дол. на рік, у країнах Європи вони становлять 3–10% ВВП, таким чином перевищуючи ті, що виділяються на хронічні неінфекційні захворювання (Breivik H. et al., 2013).

ХБ має багатовимірний негативний вплив на якість життя (Hadi M. et al., 2018). Він призводить до катастрофізації стану хворого і пов'язаний із низкою психічних розладів — тривожним, депресивним, соматоформним розладами, причому більшість дослідників приходять до висновку, що біль передує їм (Arnou V.A. et al., 2011; Авраменко О.М., Хаустова О.О., 2015; Burke A. et al., 2015). Поєднання катастрофізації ХБ із тривожними та депресивними розладами з часом призводить до непрацездатності пацієнта (Lerman S. et al., 2015).

Лікування у разі хронічного больового синдрому включає застосування габапентиноїдів, зокрема прегабаліну, який є аналогом гамма-аміномасляної кислоти (Goodman C., Brett A., 2017). Проте прегабалін має низку побічних ефектів, найчастіше з яких — запаморочення та сонливість, що виникають достатньо часто (22–29%), а також збільшення маси тіла, затуманення зору, труднощі концентрації уваги, частота яких зростає при підвищенні дози (Arora M. et al., 2011; Radhakrishnan Ch. et al., 2018). Окрім того, хоча початкові дані стверджували про низький ризик надмірного застосування прегабаліну, в останні роки збільшується кількість повідомлень про зловживання габапентиноїдами, що свідчить про ризик розвитку залежності від прегабаліну (Schjerning O. et al., 2016; Evoy K. et al., 2017; Schifano F., Chiarpini S., 2019). Тому актуальним стає питання ретельного титрування дози габапентиноїдів та пошук терапевтичних тактик, спрямованих на поступове зниження доз прегабаліну, які застосовує пацієнт.

Водночас ½ пацієнтів із ХБ висловлює прагнення до застосування ефективніших лікарських засобів для зменшення вираженості болю і зовсім незначна кількість повідомляють про використання немедикаментозної терапії. Комплексний мульти-модальний підхід до лікування у разі ХБ призводить до ефективніших результатів, ніж виключно медикаментозне лікування, але наразі недостатньо доказів існування інтегрованої та орієнтованої на пацієнта допомоги при ХБ (Сапон Д.Н., 2016; Stewart D. et al., 2020). Проте при комбінованій фармакотерапії зі зростанням ефективності у зменшенні вираженості болю порівняно з монотерапією підвищується й ризик виникнення побічних ефектів (Song L. et al., 2018). Виникає необхідність створення схем лікування, які знижували б ризики побічних ефектів та виникнення залежності.

Має потенціал дієтичне керування перебігом захворювання, наукові докази ефективності якого з'являються останніми роками (Marziali M. et al., 2012; Shell W. et al., 2016; Jahromi S.R. et al., 2019). Багатообіцяючими стратегіями терапії ХБ є посилення гальмуван-

ня у больових шляхах та блокування центральної сенсibilізації до болю (Baloh R.W., 2019). Больовий синдром асоціюється зі зміною метаболічних процесів, що викликає нестачу холіну, глутаміну, гістидину, триптофану та серину (Wurtman R.J., 1987; Russell I.J. et al., 1989). Виснаження нейромедіаторів, зумовлене підвищенням швидкості метаболізму прекурсорів та їх недостатнім надходженням із їжею, може сприяти сенсibilізації до ХБ (Shell W. et al., 2016).

Терамін є сумішшю амінокислот та поліфенолів (amino acid blend — AAB) — гамма-аміномасляної кислоти, холіну бітартарату, аргініну, гістидину, глутаміну тощо, яка призначена для збільшення продукції нейромедіаторів, що беруть участь у модуляції болю (Shell W. et al., 2012). Дані попередніх рандомізованих контрольованих досліджень показали значну ефективність Тераміну у схемах лікування разом із нестероїдними протизапальними препаратами, такими як ібупрофен та напроксен, у зменшенні вираженості больового синдрому (Shell W. et al., 2012; 2016). Окрім того, важливим висновком цих досліджень стало те, що корекція дефіциту поживних речовин при ХБ може дозволити знизити дозу нестероїдних протизапальних препаратів, не впливаючи на терапевтичну ефективність. Дослідження Тераміну (Shell W. et al., 2012; 2016; Clinicaltrials.gov, 2011; 2016) представлені у Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (Cochrane Central Register of Controlled Trials), що підтверджує їх високу методологічну якість. Подібних досліджень із габапентиноїдами ще не проведено.

У проведеному дослідженні вивчали ефективність монотерапії прегабаліном порівняно з комбінованою терапією прегабаліном та ААВ. Перевіряли такі гіпотези:

1. Комбінування прегабаліну та ААВ дозволить поступово зменшити дозування прегабаліну без зниження терапевтичної ефективності фармакотерапії.

2. Зазначена комбінована терапія не підвищує ризику виникнення побічних ефектів внаслідок застосування прегабаліну.

Мета — порівняння ефективності монотерапії прегабаліном із комбінацією прегабаліну та ААВ у зменшенні вираженості ХБ.

Об'єкт і методи дослідження

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні в паралельних групах порівнювали монотерапію прегабаліном (n=34) та комбіновану терапію прегабаліном та ААВ (n=46). Взяти участь 86 пацієнтів із хронічним больовим синдромом, 6 з яких достроково вийшли з дослідження та дані яких не враховували при кінцевій обробці результатів.

Протокол

Дослідження проводили на базі кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Отримано інформовану згоду пацієнтів та проведено процедури скрінінгу.

Під час візиту в 1-й день досліджувані рандомізували в одну з двох груп:

- 1-ша — монотерапія прегабаліном (2 капсули плацебо, подібного до ААВ, 2 рази на добу + прегабалін 300 мг/добу вранці та ввечері (150+150 мг) протягом 28 днів);

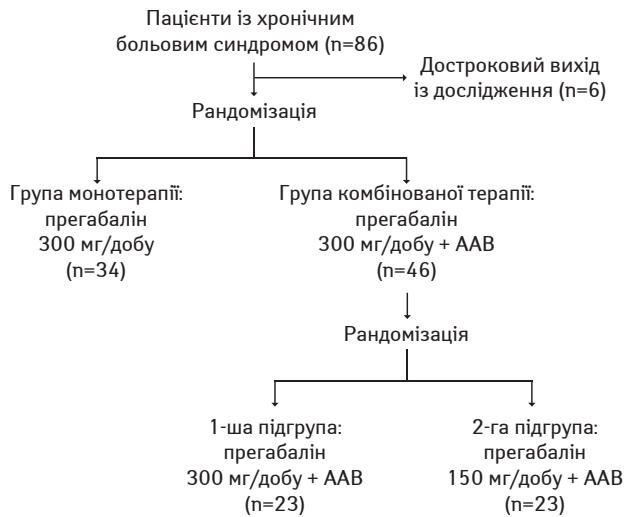


Рис. 1. Дизайн дослідження

- 2-га — комбінована терапія прегабаліном та ААВ (2 капсули ААВ 2 рази на добу + прегабалін 300 мг/добу вранці та ввечері (150+150 мг) протягом 1–14-го днів). Після оцінки кінцевих точок на 14-й день учасників групи комбінованої терапії рандомізували для отримання лікування протягом 15–28-го днів до однієї з підгруп (рис. 1):
 - 1-ша — продовження терапії: 2 капсули ААВ 2 рази на добу + прегабалін 300 мг/добу вранці та ввечері (150+150 мг);
 - 2-га — 2 капсули ААВ 2 рази на добу + прегабалін 150 мг/добу вранці та ввечері (75+75 мг).
- Активні капсули ААВ та прегабаліну були ідентичні так само, як капсули активного ААВ та плацебо.

Під час 1-го візиту проведено оцінку за Візуальною аналоговою шкалою (Visual Analog Scale — VAS), SPAASMS* та шкалою катастрофізації болю (Pain Catastrophizing Scale — PCS). Також пацієнти оцінювали якість життя за шкалою О.С. Чабана та опитувальником SF-36. Під час візиту на 14-й день проведено оцінку за VAS, SPAASMS та застосування лікарських засобів пацієнтами. Під час візиту на 28-й день пацієнти оцінювали якість життя за шкалою О.С. Чабана та опитувальником SF-36, проведено оцінку за VAS, SPAASMS та PCS.

Критерії включення у дослідження

У дослідження включені чоловіки та невагітні жінки, які не годують грудьми, віком 18–75 років, із тривалістю болювого синдрому ≥ 6 міс. Біль мав бути наявним протягом 10–14 днів до скринінгу. До дослідження включені пацієнти з кількістю балів за шкалою DIRE** ≥ 14 та інтенсивністю болювого синдрому за VAS ≥ 4 балів.

Критерії невиключення у дослідження

Пацієнтів, які брали участь у іншому дослідженні протягом 1 міс до моменту скринінгу чи мали хірургічне втручання протягом попередніх 6 міс, не включали у дослідження. Пацієнти, що зловживали на момент скринінгу психоактивними речовинами, із неконтрольованими або нестабільними серйозними серцево-судинними, легеневиими, шлунково-кишковими, урогенітальними, ендокринними, неврологічними або психічними розладами, чи ті, що застосовували облікові лікарські засоби або опіатні анальгетики протягом >5 днів упродовж 1 міс перед скринінгом, визнавалися такими, що не відповідають вимогам для участі.

Кінцеві точки

Для оцінки ХБ вибрано багатовимірний комплексний підхід, який враховує фізичний вплив болю, функціональний вплив на діяльність у повсякденному житті та психосоціальні фактори болю (Хаустова О.О., Авраменко О.М., 2013).

*Шкала SPAASMS: S (Score for pain) — шкала болю, P (Physical activity levels) — рівень фізичної активності, A (Additional pain medication) — необхідність у додатковому знеболюванні, A (Additional Physician/ER Visits) — необхідність у додаткових візитах до лікаря/зверненні за швидкою допомогою, S (Sleep) — сон, M (Mood) — настрій, S (Side effects) — побічні ефекти.

**Шкала DIRE: D (Diagnosis) — діагноз, I (Intractability) — невіддатливість, R (Risk) — ризик, E (Efficacy) ефективність.

Первинними кінцевими точками були інтенсивність болювого синдрому за VAS та динаміка болювої поведінки за SPAASMS.

Вторинними кінцевими точками були ступінь катастрофізації болю за PCS та якість життя за шкалою О.С. Чабана та SF-36. Кожну субшкалу SF-36 аналізували окремо від інших.

Розрахунок об'єму вибірки

Розрахунок об'єму вибірки проведено з використанням формули порівняння двох середніх. Для розрахунку розміру вибірки необхідно було визначити ефективність фармакотерапії у зменшенні основної досліджуваної змінної — інтенсивності болю за VAS. Якщо врахувати, що при терапії прегабаліном зниження показника VAS відбувається у середньому на 50% (або 2–3 бали за шкалою) із середнім відхиленням у $\pm 1,2$ бала (Rosenstock J. et al., 2004; Nair V.R. et al., 2019), ми мали на меті зафіксувати різницю між групами дослідження в 1 бал. Приймаючи ризик α на рівні 0,05, а потужність дослідження — на рівні $\rho=80\%$, та враховуючи можливість дострокового виходу з дослідження приблизно 10% учасників (Toth C., 2014), нам була необхідна вибірка мінімум 23 досліджуваних у кожній групі.

Статистичний аналіз

Дані, які підпорядковуються нормальному закону розподілу, представлені через середнє значення та стандартне відхилення $[M \pm SD]$. Дані, закон розподілу яких відмінний від нормального, представлені через медіану, 1-й та 3-й квантилі — Me (Q_1-Q_3). Для оцінки нормальності розподілу використано критерій Шапіро — Уїлка. Для порівняння двох груп лікування використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок (з модифікацією Велча), трьох груп — дисперсійний аналіз (ANOVA). У разі, якщо закон розподілу був відмінний від нормального, для порівняння двох груп використовували U-критерій Манна — Уїтні, трьох груп — критерій Краскела — Уолліса. Для апостеріорних порівнянь використано критерій Бонфероні. Частота побічних ефектів проаналізована за допомогою критерію χ^2 і точного критерію Фішера.

Оцінку кінцевих точок здійснювали при включенні у дослідження, через 2 тиж (14-й день) та наприкінці дослідження (28-й день). Статистичну значущість визначали на рівні $p < 0,05$. Для статистичної обробки результатів використано статистичний пакет «EZR v1.41».

Результати та їх обговорення

Зміна первинних кінцевих точок

Клінічні характеристики при включенні у дослідження представлені у табл. 1. Серед груп не було статистично значущої різниці у будь-яких змінних, які оцінювали на вихідному рівні за допомогою VAS, SPAASMS, PCS, шкали оцінки якості життя О.С. Чабана та SF-36. На 14-й (табл. 2) та 28-й день (табл. 3) у групах спостерігали зниження середніх показників інтенсивності болю відносно вихідного рівня, окрім того, між групами виявлена значуща різниця у показниках ($p < 0,01$). На 28-й день показники оцінки болю були значущо більше покращені у групі комбінованої терапії прегабаліном 300 мг/добу + ААВ порівняно з групою монотерапії прегабаліном 300 мг/добу та комбінованої терапії прегабаліном 150 мг/добу + ААВ. Не виявлено статистично значущої різниці між групою комбінованої терапії прегабаліном 150 мг/добу + ААВ та монотерапії прегабаліном 300 мг/добу. У групі монотерапії прегабаліном інтенсивність ХБ за VAS знизилася на 55,77%, а показник за SPAASMS — на 49,01% порівняно з вихідним рівнем (рис. 2). У групі комбінованої терапії прегабаліном 300 мг/добу + ААВ середнє значення за VAS протягом 28 днів знизилася на 69,57%, за SPAASMS — на 67,89% порівняно з вихідним рівнем. У групі комбінованої терапії прегабаліном 150 мг/добу + ААВ середнє значення за VAS протягом 28 днів знизилася на 56,57%, за SPAASMS — на 50,90% порівняно з вихідним рівнем. Таким чином, при комбінванні прегабаліну 300 мг/добу з ААВ спостерігали більш значне та статистично значуще зменшення інтенсивності болювого синдрому та покращення болювої поведінки, ніж при монотерапії прегабаліном 300 мг/добу. Водночас після зниження з 15-го дня дози прегабаліну до 150 мг/добу при комбінванні з ААВ на 28-й день не виявлено статистично значущої різниці в інтенсивності болювого синдрому та болювої поведінці порівняно з монотерапії прегабаліном 300 мг/добу (рис. 3–4).

Таблиця 1. Клінічні характеристики при включенні у дослідження

Показник	Група лікування			p
	Прегабалін 300 мг/добу (n=34)	Прегабалін 300 мг/добу + ААВ (n=46)	Загалом	
VAS, балів	7,11±1,68	7,00±1,76	7,05±1,72	0,763
SPAASMS, балів	10,67±2,44	10,28±2,53	10,45±2,48	0,486
PCS, балів	24,23±9,08	25,23±10,21	24,81±9,69	0,644
Якість життя за шкалою О.С. Чабана, балів	54,55±9,39	56,32±8,79	55,57±9,04	0,396
SF-36 – Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF), балів	41,47±18,02	40,21±17,28	40,75±17,50	0,755
SF-36 – Рольове фізичне функціонування (Role-Physical Functioning – RP), балів	25 (0–25)	25 (0–25)	25 (0–25)	0,835
SF-36 – Інтенсивність болю (Bodily pain – BP), балів	35,52±17,06	35,34±16,83	35,42±16,82	0,962
SF-36 – Загальний стан здоров'я (General Health – GH), балів	41,02±14,55	41,73±12,39	41,43±13,26	0,819
SF-36 – Життєва активність (Vitality – VT), балів	45,44±19,70	47,93±18,87	46,87±19,14	0,571
SF-36 – Рольове емоційне функціонування (Role-Emotional – RE), балів	66,6 (33,3–66,6)	66,6 (33,3–66,6)	66,6 (33,3–66,6)	0,11*
SF-36 – Соціальне функціонування (Social Functioning – SF), балів	46,91±21,28	47,33±22,08	47,15±21,61	0,931
SF-36 – Психічне здоров'я (Mental Health – MH), балів	55,29±19,33	53,04±20,47	54,00±19,90	0,617

Дані представлені як середнє та середньоквадратичне відхилення – M±SD або як медіана та міжквартильний розмах – Me (Q₁–Q₃). Для порівняння груп між собою використовували t-критерій Стьюдента для двох вибірок, якщо не зазначено інше. *Базується на критерії Манна – Уїтні.

Таблиця 2. Зміна первинних кінцевих точок на 14-й день дослідження

Показник	Група лікування		p
	Прегабалін 300 мг/добу (n=34)	Прегабалін 300 мг/добу + ААВ (n=46)	
VAS, балів	5,05±1,43	3,97±1,65	<0,01
SPAASMS, балів	7,00±1,95	5,54±2,36	<0,01

Дані представлені як середнє та середньоквадратичне відхилення – M±SD. Для порівняння груп між собою використовували t-критерій Стьюдента для двох вибірок.

Зміна вторинних кінцевих точок

На 28-й день у групах спостерігали зниження ступеня катастрофізації болю та покращення якості життя відносно вихідного рівня, причому якість життя учасників групи комбінованої терапії прегабаліном 300 мг/добу + ААВ за шкалою оцінки якості життя

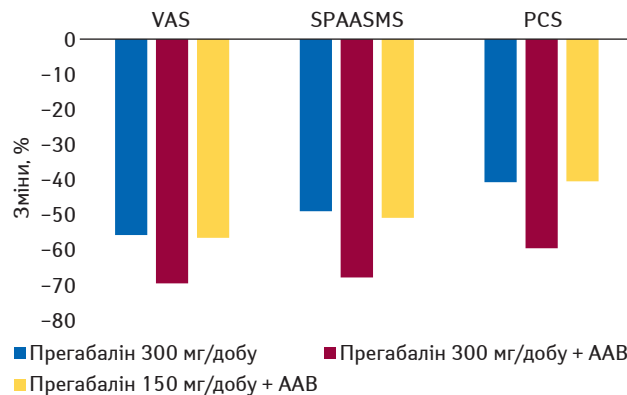


Рис. 2. Відсоткова зміна показників за VAS, SPAASMS, PCS протягом 1–28-го днів дослідження. Монотерапія прегабаліном 300 мг/добу (n=34), комбінована терапія прегабаліном 300 мг/добу + ААВ (n=23), комбінована терапія прегабаліном 150 мг/добу + ААВ (n=23)

О.С. Чабана та більшістю субшкал SF-36 була значущо вищою за якість життя у групі монотерапії прегабаліном 300 мг/добу та комбінованої терапії прегабаліном 150 мг/добу + ААВ (див. табл. 3). У групі комбінованої терапії прегабаліном 300 мг/добу + ААВ ступінь катастрофізації болю за PCS знизився на 59,53% (див. рис. 2), середнє значення за шкалою оцінки якості життя О.С. Чабана збільшилося на 32,38%, в той час як у групі монотерапії прегабаліном 300 мг/добу показник за PCS знизився на 40,77%, а середнє значення за шкалою оцінки якості життя О.С. Чабана збільшилося лише на 17,63% (рис. 5). Водночас не виявлено статистично значущої різниці між показниками групи монотерапії прегабаліном 300 мг/добу та комбінованої терапії прегабаліном 150 мг/добу + ААВ. На 28-й день між групами не виявлено статистично значущої різниці у показниках субшкал рольового емоційного функціонування, соціального функціонування та психічного здоров'я, проте спостерігали

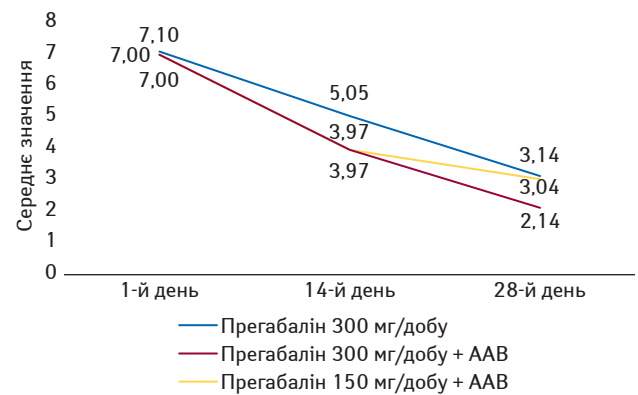


Рис. 3. Динаміка показників за VAS протягом 28 днів дослідження. Монотерапія прегабаліном 300 мг/добу (n=34), комбінована терапія прегабаліном 300 мг/добу + ААВ (n=23), комбінована терапія прегабаліном 150 мг/добу + ААВ (n=23)

Таблиця 3. Зміна кінцевих точок на 28-й день дослідження

Показник	Група лікування			p
	Прегабалін 300 мг/добу (n=34)	Прегабалін 300 мг/добу + ААВ (n=23)	Прегабалін 150 мг/добу + ААВ (n=23)	
VAS, балів	3,14±1,21	2,13±1,14*	3,04±1,10	<0,01
SPAASMS, балів	5,44±2,04	3,30±1,81**	5,13±2,34	<0,001
PCS, балів	14,35±5,86	10,21±4,53**	14,69±6,09	<0,05
Якість життя за шкалою О.С. Чабана, балів	64,17±8,85	74,56±8,26*	65,91±10,97	<0,001
SF-36 – Фізичне функціонування (PF), балів	62,50±8,0	69,13±11,93**	60,65±8,16	<0,01
SF-36 – Рольове фізичне функціонування (RP), балів	50(25-50)	75(62,5-75)**	50(25-50)	<0,001†
SF-36 – Інтенсивність болю (BP), балів	51,67±10,01	62,26±12,19**	52,69±11,50	<0,01
SF-36 – Загальний стан здоров'я (GH), балів	62,35±10,60	71,30±8,81**	62,17±12,23	<0,01
SF-36 – Життєва активність (VT), балів	52,20±18,63	65,21±20,75**	54,13±18,13	<0,05
SF-36 – Рольове емоційне функціонування (RE), балів	66,6 (33,3–100,0)	66,6 (33,3–100,0)	66,6 (33,3–100,0)	0,764
SF-36 – Соціальне функціонування (SF), балів	68,75 (50,0–75,0)	75,0 (62,5–87,5)	75 (62,5–81,25)	0,243†
SF-36 – Психічне здоров'я (MH), балів	61,58±19,09	70,00±21,39	63,73±24,46	0,342

†Відмінність від групи досліджуваних з монотерапією прегабаліном 300 мг/добу значуща (використано апостеріорний критерій множинних порівнянь Бонфероні), p<0,05. *Відмінність від групи досліджуваних з комбінованою терапією прегабаліном 150 мг/добу та ААВ значима (використано апостеріорний критерій множинних порівнянь Бонфероні), p<0,05. †Для порівняння груп між собою використовували критерій Краскела – Уолліса. Дані представлені як середнє та середньоквадратичне відхилення – M±SD або як медіана та міжквартильний розмах – Me (Q₁–Q₃). Для порівняння груп між собою використовували ANOVA з апостеріорними порівняннями за допомогою критерію Бонфероні, якщо не зазначено інше

Таблиця 4. Побічні ефекти, які спостерігали під час дослідження, n (%) учасників

Побічний ефект	Прегабалін 300 мг/добу (n=34)	Прегабалін 300 мг/добу + ААВ (n=23)	Прегабалін 150 мг/добу + ААВ (n=23)
Запаморочення	14 (38,88)	6 (26,08)	2 (8,69)
Сонливість	6 (17,64)	3 (13,04)	1 (4,34)
Головний біль	4 (11,76)	2 (8,69)	1 (4,34)
Нудота	3 (8,82)	1 (4,34)	—
Розмитість перед очима	2 (5,88)	—	—
Набряки	1 (2,94)	—	—
Діарея	1 (2,94)	—	—
Запор	1 (2,94)	—	—
Астенія	1 (2,94)	—	1 (4,34)

тенденцію до покращення показників при комбінуванні терапії прегабаліном 300 мг/добу з ААВ.

Побічні ефекти

Кількість таких побічних ефектів, як запаморочення, сонливість та головний біль, була меншою у групах, де прегабалін комбінували з ААВ. Спостерігали чітку тенденцію до зменшення кількості побічних ефектів при комбінуванні прегабаліну з ААВ та поступовому зниженню дози з 300 до 150 мг/добу порівняно з монотерапією прегабаліном 300 мг/добу.

Учасники дослідження могли повідомляти про ≥ 1 побічний ефект.

Отримані дані свідчать про те, що комбінування ААВ та прегабаліну підвищує терапевтичну ефективність протибольової терапії та дозволяє в подальшому знизити дозування прегабаліну та ризик виникнення побічних ефектів внаслідок його прийому. Таким чином, обидві гіпотези підтверджено, причому комбінування ААВ та прегабаліну не тільки не підвищувало ризику виникнен-

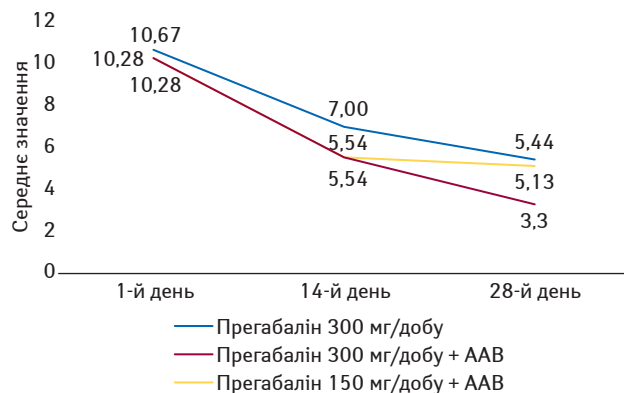


Рис. 4. Динаміка показників за SPAASMS протягом 28 днів дослідження. Монотерапія прегабаліном 300 мг/добу (n=34), комбінувана терапія прегабаліном 300 мг/добу + ААВ (n=23), комбінувана терапія прегабаліном 150 мг/добу + ААВ (n=23)

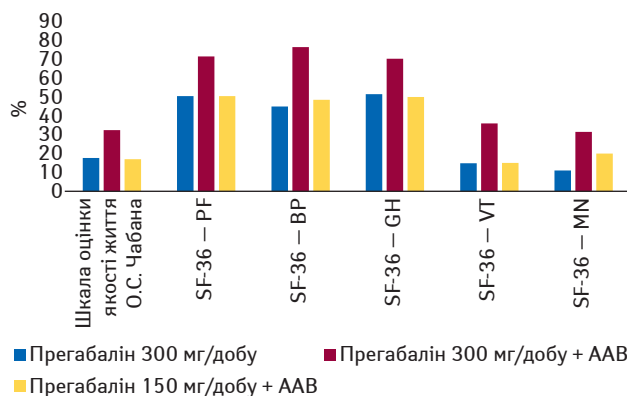


Рис. 5. Відсоткова зміна за шкалою оцінки якості життя О.С. Чабана та SF-36. Монотерапія прегабаліном 300 мг/добу (n=34), комбінувана терапія прегабаліном 300 мг/добу + ААВ (n=23), комбінувана терапія прегабаліном 150 мг/добу + ААВ (n=23). Представлені дані, що підпорядковуються нормальному закону розподілу

ня побічних ефектів, а й знижувало його. Це свідчить про можливість знижувати дозу прегабаліну без зменшення терапевтичної ефективності фармакотерапії.

При комбінуванні прегабаліну 300 мг/добу та ААВ спостерігали значущо меншу інтенсивність больового синдрому, ніж при монотерапії прегабаліном 300 мг/добу. Результати дослідження доповнюють дані, отримані у подвійному сліпому контрольованому дослідженні ААВ за запропонованою та ібупрофеном (Shell W. et al., 2012; 2016), які також свідчать про те, що додавання ААВ до курсу фармакотерапії підвищує її ефективність, що може бути пов'язано з покращенням внутрішньоклітинного метаболізму, а не з взаємодією між препаратами. Крім того, застосування прегабаліну супроводжується підвищенням ризику виникнення побічних ефектів, які призводять до припинення терапії (Arnov B.A. et al., 2011). У проведеному дослідженні продемонстровано, що комбінування ААВ та прегабаліну може знизити частоту побічних ефектів останнього. Учасники дослідження групи комбінованої терапії ААВ та прегабаліну із поступовим зниженням дози значно рідше висловлювали скарги на побічні ефекти — спостерігали чітку тенденцію до зниження їхньої частоти без втрати терапевтичної ефективності комбінованої терапії порівняно з монотерапією прегабаліном у дозі 300 мг/добу. На нашу думку, цей ефект пов'язаний із поступовим зниженням дози прегабаліну, окрім того, детальнішого дослідження потребує потенційний вплив покращення внутрішньоклітинного метаболізму при застосуванні ААВ.

Також у цьому дослідженні представлені дані, які дозволяють стверджувати, що порівняно з монотерапією прегабаліном 300 мг/добу додавання ААВ значно ефективніше покращує якість життя пацієнтів та зменшує катастрофізацію болю. На нашу думку, позитивні психосоціальні ефекти можна пояснити, як зменшенням інтенсивності болю та її впливу на фізичне й соціальне функціонування, так і меншою кількістю побічних ефектів при комбінованій терапії. Це припущення підтверджується результатами великого дослідження М.М. Husky та співавторів (2018), в якому вивчали зв'язок ХБ з якістю життя (n=17 249). На момент підготовки публікації автори не знайшли досліджень про вплив ААВ на якість життя, що не дає можливості порівняти отримані результати з результатами інших дослідників, однак це створює поле для подальших досліджень.

Висновки

Комбінування застосування прегабаліну з продуктом лікувального харчування Тераміном підвищує ефективність терапії ХБ та значно більше покращує якість життя пацієнтів порівняно з монотерапією прегабаліном. Крім того, комбінована терапія дозволяє у подальшому знижувати дозу прегабаліну, знижуючи таким чином ризик виникнення побічних ефектів без втрати терапевтичної ефективності протибольової терапії.

Список використаної літератури

- Авраменко О.М., Хаустова О.О.** (2015) Хвороблива поведінка у пацієнтів з хронічним больовим синдромом. Архів психіатрії, 21(1): 63–67.
- Сапон Д.Н.** (2016) Сучасні аспекти лікування тривожно-депресивних розладів при фіброміалгії. Архів психіатрії, 22(1): 106–109.
- Хаустова О.О., Авраменко О.М.** (2013) Деякі методологічні підходи до комплексної діагностики розладів психіки і поведінки у пацієнтів хронічним болем. Архів психіатрії, 19(4): 140–146.
- Arnov B.A., Blasey C.M., Constantino M.J. et al.** (2011) Catastrophizing, depression and pain-related disability. Gen. Hosp. Psychiatr., 33(2): 150–156.
- Agora M., Agarwal A., Baidya D., Khanna P.** (2011) Pregabalin in acute and chronic pain. J. Anaesth. Clin. Pharmacol., 27(3): 307. doi: 10.4103/0970-9185.83672.
- Baloh R.W.** (2019) Promising New Treatments for Chronic Pain. In: Sciatica and Chronic Pain. Past, Present and Future (<https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/32419/1/9783319939032.pdf>).
- Breivik H., Eisenberg E., O'Brien T.** (2013) The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. BMC Public Health, 13(11): doi: 10.1186/1471-2458-13-1229.
- Burke A., Mathias J., Denson L.** (2015) Psychological functioning of people living with chronic pain: A meta-analytic review. Br. J. Clin. Psychol., 54(3): 345–360. doi: 10.1111/bjc.12078.
- Clinicaltrials.gov** (2011) Effectiveness of Theramine on Chronic Back Pain (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468025>).
- Clinicaltrials.gov** (2016) A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial to Determine the Status of Post Knee Chondroplasty Patients Administered

Theramine Versus Placebo in Addition to Post Surgery Analgesics (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01534286>).

Dahlhamer J., Lucas J., Zelaya C. et al. (2018) Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults – United States, 2016. *MMWR*, 67(36): 1001–1006. doi: 10.15585/mmwr.mm6736a2.

Evoy K., Morrison M., Saklad S. (2017) Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs*, 77(4): 403–426. doi: 10.1007/s40265-017-0700-x.

Fayaz A., Croft P., Langford R. et al. (2016) Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*, 6(6): e010364. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010364.

Goodman C., Brett A. (2017) Gabapentin and Pregabalin for Pain – Is Increased Prescribing a Cause for Concern? *New Eng. J. Med.*, 377(5): 411–414. doi: 10.1056/nejmp1704633.

Hadi M., McHugh G., Closs S. (2018) Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study. *J. Patient Exp.*, 6(2): 133–141. doi: 10.1177/2374373518786013.

Husky M.M., Farin F.F., Compagnone P. et al. (2018) Chronic back pain and its association with quality of life in a large French population survey. *Health and quality of life outcomes*, 16(1): 195 (<https://doi.org/10.1186/s12955-018-1018-4>).

Jahromi S.R., Ghorbani Z., Martelletti P. et al.; On behalf of the School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS) (2019) Association of diet and headache. *The journal of headache and pain*, 20(1): 106 (<https://doi.org/10.1186/s10194-019-1057-1>).

Lerman S., Rudich Z., Brill S. et al. (2015) Longitudinal Associations Between Depression, Anxiety, Pain, and Pain-Related Disability in Chronic Pain Patients. *Psychosomat. Med.*, 77(3): 333–341. doi: 10.1097/psy.0000000000000158.

Marziali M., Venza M., Lazzaro S. et al. (2012) Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva chirurgica*, 67(6): 499–504.

Nair V.R., Dominic M., Sharin F. et al. (2019) Comparative Study of Efficacy of Pregabalin and Lacosamide in Neuropathic Pain. *J. Med. Sci. Clin. Res.*, 7(9). doi: 10.18535/jmscr/v7i9.109.

Radhakrishnan Ch., Ut A., Manikath S.K., Sreejith K. et al. (2018) Safety and Efficacy of Pregabalin Treatment and Quality of Life in Patients Treated with Pregabalin in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes*, 67(Suppl. 1) (<https://doi.org/10.2337/db18-2209-PUB>).

Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L., Sharma U. (2004) Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 110(3): 628–638.

Russell I.J., Michalek J.E., Vipraio G.A. et al. (1989) Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J. Rheumatol.*, 19: 158–163.

Schifano F., Chiappini S. (2019) Pregabalin: A range of misuse-related unanswered questions. *CNS Neurosci. Ther.*, 25(5): 659–660. doi: 10.1111/cns.13115.

Schjerning O., Rosenzweig M., Pottgård A. et al. (2016) Abuse Potential of Pregabalin. *CNS Drugs*, 30(1): 9–25. doi: 10.1007/s40263-015-0303-6.

Shell W., Charuvastra E., DeWood M. et al. (2012) A Double-Blind Controlled Trial of a Single Dose Naproxen and an Amino Acid Medical Food Theramine for the Treatment of Low Back Pain. *Am. J. Ther.*, 19(2): 108–114. doi: 10.1097/mjt.0b013e3181f4b297.

Shell W., Pavlik S., Roth B. et al. (2016) Reduction in Pain and Inflammation Associated With Chronic Low Back Pain With the Use of the Medical Food Theramine. *Am. J. Ther.*, 3(6): e1353–e1362. doi: 10.1097/mjt.0000000000000068.

Song L., Qiu P., Xu J. et al. (2018) The Effect of Combination Pharmacotherapy on Low Back Pain: A Meta-analysis. *Clin. J. Pain*, 34(11): 1039–1046 (<https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000622>).

Stewart D., Rushworth G., Bailey N. et al. (2020) A cross-sectional survey of the perspectives of older people in the Scottish Highlands on the management of their chronic pain. *Age and ageing*, 49(3): 432–438 (<https://doi.org/10.1093/ageing/afz181>).

Toth C. (2014) Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther. Adv. Drug Saf.*, 5(1): 38–56. doi: 10.1177/2042098613505614.

Wurtman R.J. (1987) Nutrients affecting brain composition and behavior. *Integrat. Psychiatr.*, 5(4): 226–257.

□

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Ризик смерті від застосування антипсихотиків у осіб з депресією

Актуальність



Депресивні розлади — поширена причина інвалідності осіб в усьому світі. Як відомо, антидепресанти є препаратами вибору при фармакологічній терапії великого депресивного розладу, однак побічні реакції, пов'язані з їх застосуванням, призводять до поганої прихильності пацієнтів до лікування. Це призводить до того, що пацієнти під час курсу терапії самостійно переходять на інші антидепресанти або змінюють дозування, що в результаті призводить до недосягнення ремісії захворювання. Крім того, статистичні дані свідчать, що часто лікування у разі депресії не відповідає чинним рекомендаціям, що характеризується додаванням до монотерапії антидепресантом інших препаратів цієї групи або препаратів групи антипсихотиків.

Проведено дослідження з метою оцінки ризику смерті у осіб із депресією на фоні терапії антидепресантами та антипсихотиками.

Дизайн дослідження

Проведено популяційне когортне дослідження, в якому взяли участь дорослі пацієнти віком 25–64 роки з діагностованою депресією та у яких через ≥ 3 міс монотерапії антидепресантом додавали антипсихотичний препарат або другий антидепресант. Інформація відібрана з баз даних США US Medicaid у 2001–2010 рр.

Критерієм виключення з дослідження були наявність показань до призначення антипсихотичних препаратів (наприклад шизофренія, психотична депресія та біполярний розлад).

Основною кінцевою точкою дослідження була вибрана смерть від усіх причин.

Результати

Загалом до дослідження було включено 39 582 пацієнтів (жінки — 78,5%, середній вік — 44,5 року), яких рандомізовано на дві групи. Перша група — терапія антидепресантом та антипсихотиком ($n=22\,410$; 40% — кветіапін, 21% — рисперидон, 17% — арипіпразол, 16% — оланзапін), друга група — застосування двох антидепресантів ($n=17\,172$).

За період дослідження у 13 328 людино-років 153 пацієнти померли (група терапії антипсихотиками: $n=105$, смертність — 138,1 на 10 000 людино-років; група антидепресантів: $n=48$, смертність — 83,8 на 10 000 людино-років).

Додавання антипсихотика до монотерапії антидепресантом асоційоване з підвищенням смертності від усіх причин на 45% порівняно з терапією двома антидепресантами (коефіцієнт ризику 1,45, 95% довірчий інтервал 1,02–2,06). Різниця ризиків становила 37,7, 95% довірчий інтервал 1,7–88,8) на 10 000 людино-років.

Висновок

Результати дослідження свідчать, що додавання антипсихотика до монотерапії антидепресантом у пацієнтів із депресією асоційоване з підвищенням смертності на 45% порівняно з терапією двома антидепресантами. Хоча результати дослідження не свідчать про причинно-наслідковий зв'язок, лікарі, які здійснюють менеджмент пацієнтів із депресією, повинні знати про цей ризик.

Нагадуємо, що результати нещодавнього дослідження продемонстрували підвищений ризик смерті від усіх причин у пацієнтів, які приймають антикоагулянти у нерекomenдованих дозах.

Gerhard T., Stroup T.S., Correll C.U. et al. (2020) Mortality risk of antipsychotic augmentation for adult depression. *PLoS ONE*, 15(9): e0239206 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239206>).

Han C., Wang S.M., Kato M. et al. (2013) Second-generation antipsychotics in the treatment of major depressive disorder: current evidence. *Expert Rev. Neurother.*, 13(7): 851–870 (<https://doi.org/10.1586/14737175.2013.811901>).

Whiteford H.A., Degenhardt L., Rehm J. et al. (2013) Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 382(9904): 1575–1586.

Анна Хиць