

Aleksander Stepanović¹, Breda Barbič-Žagar²

Spremljanje učinkovitosti pregabalina pri zdravljenju bolnikov z nevropatsko bolečino

Monitoring Efficiency of Pregabalin in Patients with Neuropathic Pain

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: nevropatska bolečina, pregabalin, kakovost življenja

IZHODIŠČA. Nevropatska bolečina, ki izhaja iz poškodbe ali bolezni somatosenzoričnega živčevja, prizadene približno 10 % prebivalstva. Zdravljenje je dolgotrajno, rezultati pa so nepredvidljivi. Priporočena zdravila so triciklični antidepresivi, duloksetin, venlafaksin, gabapentin in pregabalin. V raziskavi smo proučevali učinkovitost Pregabalina Krka pri zdravljenju tovrstne bolečine ter njegov vpliv na spanje in vsakodnevne aktivnosti. **METODE.** V prospektivno neintervencijsko opazovalno raziskavo je bilo vključenih 379 bolnikov, pri katerih smo v 12 tednih spremljanja podatke zajeli dvakrat. Poleg demografskih podatkov smo zbirali podatke o bolečini, morebitnem prejšnjem zdravljenju, odmerkih zdravila, sočasnem zdravljenju, spremembi bolečine in zadovoljstvu. Na podlagi podatkov smo ocenili učinkovitost in varnost pregabalina. Statistično značilnost smo določili pri $p < 0,05$. Uporabili smo 95-% intervale zaupanja. **REZULTATI.** Rezultati kažejo statistično značilno zmanjšanje povprečne jakosti bolečine ($p < 0,001$). Povprečna jakost bolečine v zadnjih 24 urah se je na številčni ocenjevalni lestvici od 0 do 100 zmanjšala s 66,88 na 32,60, kar pomeni povprečno izboljšanje za 46 %. Največja jakost bolečine v zadnjih 24 urah se je prav tako statistično značilno zmanjšala ($p < 0,001$) z 80,37 na 42,20, kar pomeni izboljšanje za 42 %. Večina bolnikov je bila zadovoljna z vplivom zdravljenja na spanje in izboljšanje vsakodnevnih aktivnosti. 93 % bolnikov je zdravljenje dobro prenašalo. Neželenih učinkov je bilo malo in so bili znani že iz prejšnjih raziskav; najpogostejši so bili omotica, vrtoglavica in zaspanost. **RAZPRAVA.** Raziskava potrjuje učinkovitost in varnost Pregabalina Krka pri zdravljenju nevropatske bolečine v klinični praksi. Pred vključitvijo v raziskavo je manj kot tretjina bolnikov jemala zdravila prve izbire za zdravljenje nevropatske bolečine, največkrat so jemali kombinirane tablete s paracetamolom in tramadolom ter metamizol, ki pa pri zdravljenju nevropatske bolečine niso učinkoviti. Potrebno je nadaljnje izobraževanje zdravnikov o zdravljenju nevropatske bolečine.

¹ Prim. dr. Aleksander Stepanović, dr. med., Osnovno zdravstvo Gorenjske, Območna enota Zdravstveni dom Škofja Loka, Stara cesta 10, 4220 Škofja Loka; aleksander.stepanovic1@guest.arnes.si

² Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8000 Novo mesto; breda.zagar@krka.biz

ABSTRACT

KEY WORDS: neuropathic pain, pregabalin, quality of life

BACKGROUND. Neuropathic pain, stemming from an injury or illness of the somato-sensory nervous system, affects approximately 10% of the population. Treatment is prolonged, and outcomes are unpredictable. Recommended medications include tricyclic antidepressants, duloxetine, venlafaxine, gabapentin, and pregabalin. The study aimed to assess the effectiveness of Pregabalin Krka in treating this pain, and its impact on sleep and daily activities. **METHODS.** The prospective non-interventional observational study included 379 patients, from whom data were collected during 12-week periods. Demographic information, pain details, prior therapies, medication dosages, concurrent treatments, pain changes, patient satisfaction, and an evaluation of the efficacy and safety of Pregabalin Krka were collected. We interpreted our results as statistically significant at p -value < 0.05 . We used 95% confidence intervals. **RESULTS.** Results indicate a significant reduction in average pain intensity ($p < 0.001$). The average pain intensity in the last 24 hours decreased from 66.88 to 32.60 on the Numerical Rating Scale (NRS), representing an average improvement of 46%. The maximum pain intensity in the last 24 hours also significantly decreased ($p < 0.001$), from 80.37 to 42.20 on NRS, with a 42% improvement. Most patients reported satisfaction with the treatment's impact on sleep and daily activities. 93% of patients tolerated the treatment well. Adverse effects were minimal and consistent with previous research, with dizziness, vertigo, and drowsiness being the most common. **DISCUSSION.** The study confirms the effectiveness and safety of Pregabalin Krka in the clinical practice of treating neuropathic pain. Prior to inclusion in the study, less than a third of the patients received first-line drugs for the treatment of neuropathic pain, most often they received paracetamol in combination with tramadol and metamizole, which is not effective in the treatment of neuropathic pain. Further education of physicians on the approach to the treatment of neuropathic pain is needed.

IZHODIŠČA

Nevropatska bolečina nastane zaradi poškodbe ali bolezni somatosenzoričnega živčevja (1, 2). Prizadene približno 10 % odraslega prebivalstva, pri specifičnih skupinah bolnikov pa se pojavlja še pogosteje (3, 4). Pomembno vpliva na opravilno sposobnost ter psihološko, družbeno in ekonomsko kakovost življenja bolnikov (5–7). Po izsledkih zadnje raziskave o incidenci nevropatske bolečine v Sloveniji zaradi nje trpi 12 % prebivalcev (8).

Zdravljenje nevropatske bolečine je dolgotrajno, terapevtski odziv pa slabo predvidljiv. Cilj zdravljenja je zmanjšanje bolečine za 30–50 % oz. klinično pomembno zmanjšanje bolečine za 20 točk po šte-

vilčni ocenjevalni lestvici, poleg tega pa je pomembno izboljšati kakovost življenja bolnikov. Farmakološko zdravljenje je praviloma simptomatsko, saj vzroka običajno ne najdemo ali pa ga ne moremo odpraviti. Priporočila so enaka za vse vrste nevropatske bolečine, razen za nevralgijo trigeminalnega živca. Glede na priporočila in metaanalize so zdravila prve izbire tricyklični antidepressivi, duloksetin, venlafaksin, gabapentin in pregabalin (9).

Prospektivna neintervencijska opazovalna raziskava je potekala v Sloveniji. Njen namen je bil oceniti učinkovitost Pregabalina Krka pri zdravljenju nevropatske bolečine ter vpliv zdravljenja na kakovost spanja in opravljanje vsakodnevnih aktivnosti.

METODE

V raziskavo je bilo vključenih 393 bolnikov obeh spolov, starejših od 18 let, z indikacijo, navedeno med terapevtskimi indikacijami v Povzetku glavnih značilnosti zdravila (Summary of product characteristics, SmPC) Pregabalin Krka. Zaradi nepopolnih podatkov nekaterih bolnikov jih je bilo v statistično analizo vključenih 379. Prvi bolnik je bil vključen 26. 10. 2020, zadnji vključen bolnik pa je raziskavo zaključil dne 11. 4. 2022. Za vsakega bolnika sta bila med 12-tedenskim spremljanjem predvidena dva zajema podatkov: prvi zajem ob vključitvi v raziskavo (v ambulantni) in drugi zajem ob rednem kontrolnem obisku. Kontrolni obisk je lahko potekal v ambulantni, po telefonu ali prek elektronskega medija. V raziskavi smo zbirali demografske podatke, podatke o bolečini, morebitnem predhodnem zdravljenju bolečine, uvedenem in nadaljevalnem režimu odmerjanja pregabalina, sočasnem zdravljenju, spremembi bolečine in bolnikovem zadovoljstvu z zdravljenjem. Sledila je ocena klinične učinkovitosti in varnosti pregabalina. Ob drugem zajemu podatkov smo ocenili učinkovitost zdravljenja s pregabalinom, in sicer zmanjšanje povprečne jakosti bolečine v zadnjih 24 urah in zmanjšanje največje jakosti bolečine v zadnjih 24 urah (glede na prvi zajem podatkov), spremembe v občutenju bolečine čez dan in ponoči ter zadovoljstvo bolnikov s kakovostjo življenja v obdobju med obema zajemoma.

Jakost bolečine, ocenjeno po vizualni številčni lestvici, smo obravnavali kot intervalno naključno spremenljivko. Rezultate preizkusov smo razumeli kot statistično značilne pri $p < 0,05$. Pri pričakovani razliki vrednosti med obema zajemoma smo upoštevali 95-% interval zaupanja (IZ). Izračuni so bili opravljeni z Microsoftovim programom Excel® 2019.

V skladu s Pravilnikom o farmakovigilanci zdravil za uporabo v humani medicini smo spremljali neželene dogodke.

Komisija Republike Slovenije (RS) za medicinsko etiko je za neintervencijsko raziskavo 16. 6. 2020 izdala pozitivno mnenje, odobritev vodi pod številko 0120-269/2020/5. Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke je pozitivno mnenje za začetek raziskave dala 29. 6. 2020.

REZULTATI

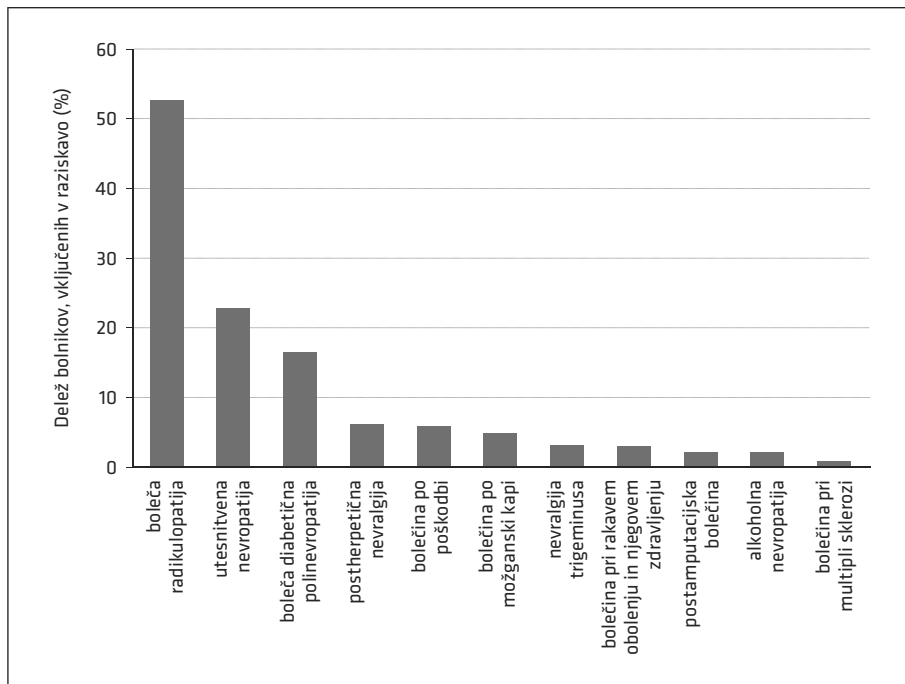
V statistično analizo je bilo vključenih 379 bolnikov, katerih povprečna starost je bila $43,1 \pm 13,5$ leta. Med njimi je bilo 230 (60,7 %) žensk in 149 (39,3 %) moških. V raziskavo so bili vključeni bolniki s periferno ali osrednjo nevropatsko bolečino. Najpogostejša je bila boleča radikulopatija (slika 1). Pri posameznem bolniku se je lahko hkrati pojavljajo več vrst nevropatske bolečine.

Bolniki so bolečino večinoma opisali kot stalno z manjšimi nihanji. Izžarevajočo bolečino je navajalo 288 bolnikov (76,0 %). Pogostost in jakost bolečine nista bili bistveno odvisni od dela dneva.

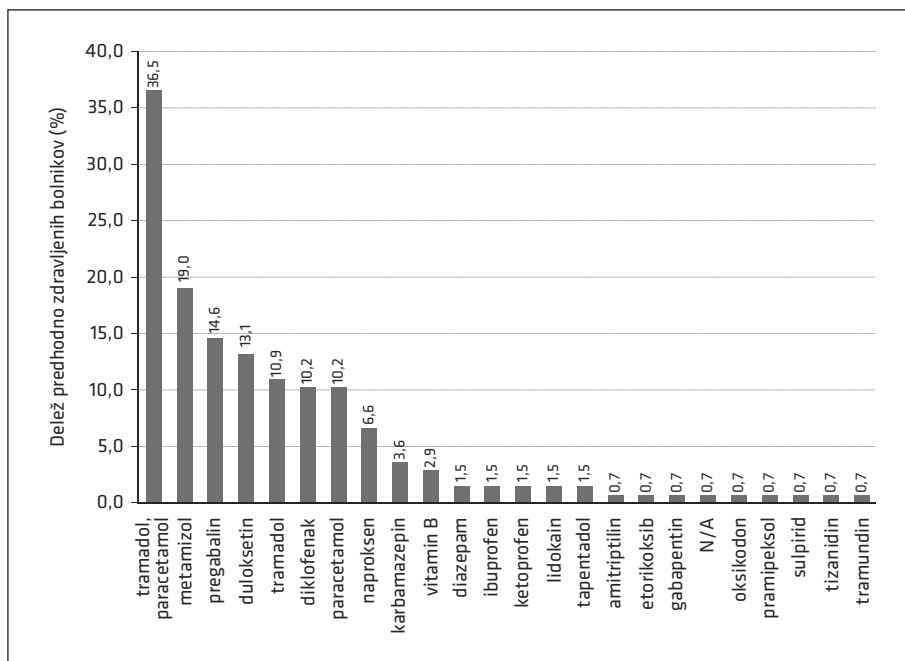
Pred vključitvijo v raziskavo 242 bolnikov (63,9 %) ni jemalo zdravil za zdravljenje nevropatske bolečine. Predhodno zdravljenih je bilo 137 bolnikov (36,1 %). Učinkovine, s katerimi so bili zdravljeni, so prikazane na sliki 2.

Vsem bolnikom je bilo ob vključitvi v raziskavo uvedeno zdravljenje s pregabalinom (Pregabalin Krka). Prvi dan zdravljenja je bil 361 bolnikom (95,8 %) predpisan večerni odmerek zdravila, 266 bolnikom (70,4 %) pa tudi jutranji odmerek. Povprečni večerni odmerek je znašal 47,5 mg, povprečni jutranji odmerek pa 34,7 mg. V obdobju enega tedna sta se oba odmerka povečevala – osmi dan po uvedbi je povprečni večerni odmerek znašal 66,2 mg, povprečni jutranji odmerek pa 56,0 mg (slika 3).

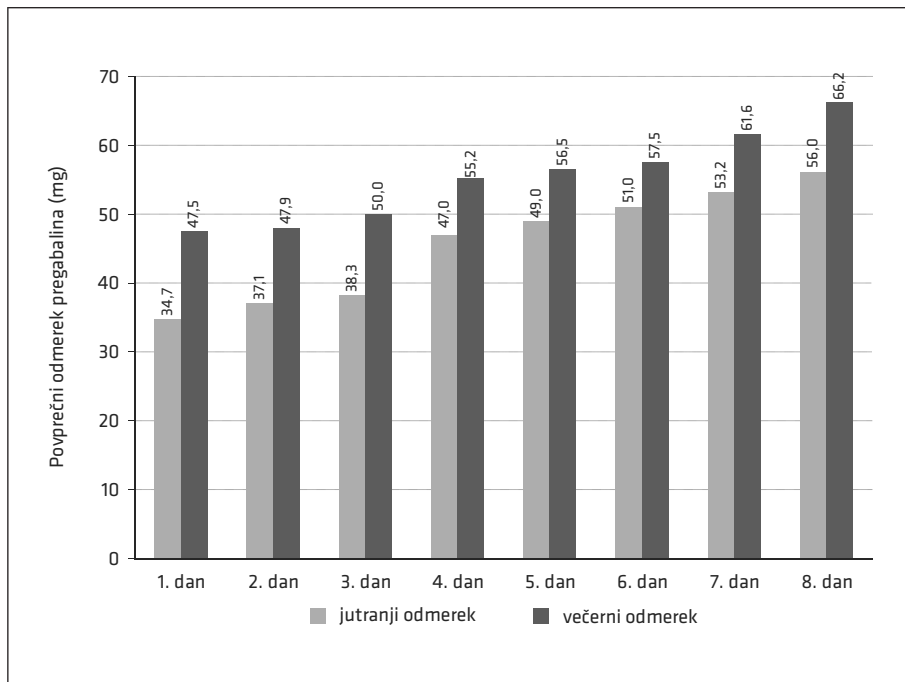
Večini bolnikov je bilo uvedeno zdravljenje s pregabalinom v odmerku po 25 mg in 50 mg. Prvi dan zdravljenja je bil 166 bolnikom (44,0 %) predpisan večerni odmerek v jakosti 25 mg in 90 bolnikom (23,9 %)



Slika 1. Vrste nevropatske bolečine ob vključitvi bolnikov v raziskavo.



Slika 2. Učinkovine, s katerimi so bili bolniki zdravljeni pred uvedbo pregabalina. N/A - podatek ni na voljo (angl. not available).



Slika 3. Povprečni odmerki pregabalina prvih osem dni po uvedbi zdravljenja.

v jakosti 50 mg ter 121 bolnikom (32,0%) jutranji odmerk v jakosti 25 mg in 68 bolnikom (18,0%) v jakosti 50 mg.

52 bolnikom (13,7%) je bilo uvedeno sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, 98 bolnikov (25,9%) pa je nadaljevalo tudi predhodno zdravljenje.

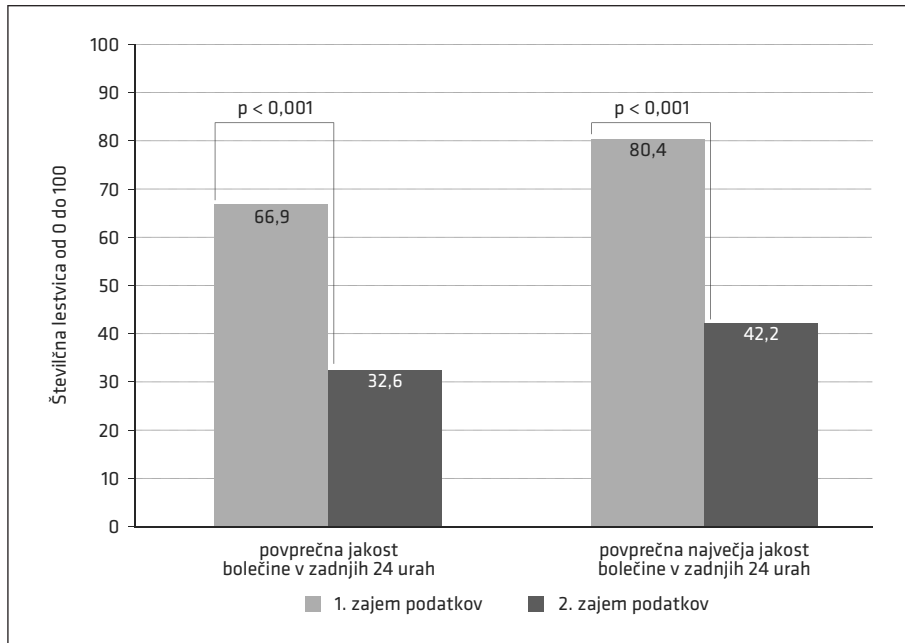
V drugi zajem podatkov je bilo vključenih 368 bolnikov (97,1%); 11 bolnikov (2,9%) ni bilo vključenih. Za 234 bolnikov (63,6%) so bili podatki pridobljeni na kontrolnem obisku v ambulanti, za 130 bolnikov (35,3%) po telefonu in za 4 bolnike (1,1%) prek elektronskega medija. Bolniki so poročali o režimu zdravljenja s pregabalinom v preteklem tednu. Zdravljeni so bili s povprečnim večernim odmerkom po 81,0 mg in povprečnim jutranjim odmerkom po 72,1 mg pregabalina. 126 bolnikov (34,2%) se je sočasno zdravilo z drugimi zdravili, najpogosteje s kombiniranimi tabletami s tramadolom in paracetamolom.

Pri bolnikih je prišlo do statistično značilnega zmanjšanja povprečne jakosti bolečine ($p < 0,001$), in sicer do absolutnega zmanjšanja za 34,50 (95-% IZ [-36,94; -32,05]) in relativnega zmanjšanja za 46%. Prav tako se je statistično značilno zmanjšala največja jakost bolečine v zadnjih 24 urah ($p < 0,001$), in sicer se je absolutno zmanjšala za 38,26 (95-% IZ [-40,87; -35,65]) in relativno za 42% (slika 4).

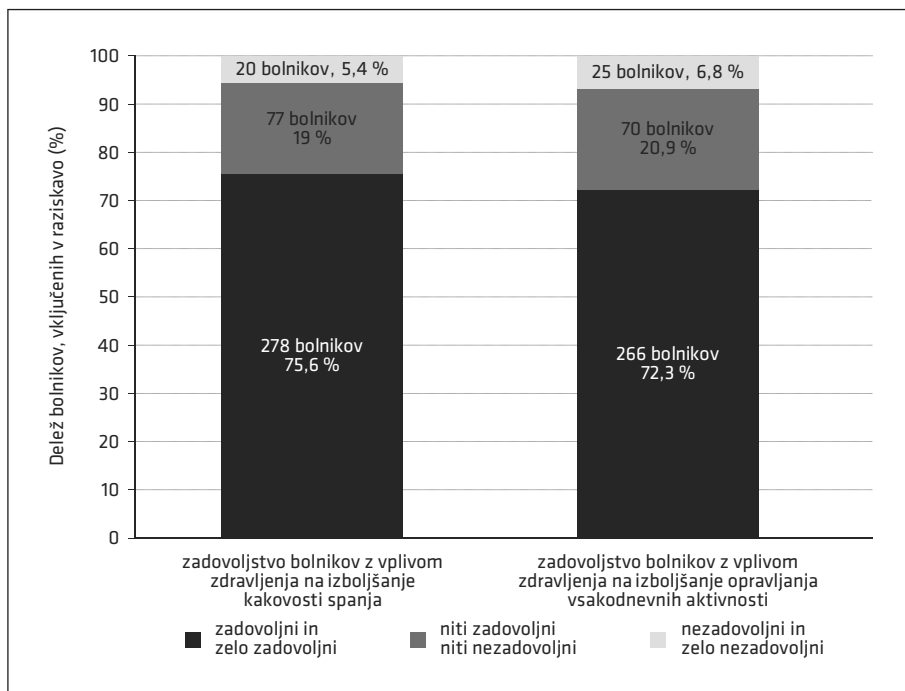
Ob drugem zajemu podatkov je izžarevajočo bolečino navajalo 47,5% manj bolnikov kot ob prvem zajemu ($n = 288$; 76% [$N = 379$]), in sicer le 105 bolnikov (28,5% [$N = 368$]). Bolniki so občutili tudi manj bolečine ponoči kot pred začetkom zdravljenja s pregabalinom.

S pozitivnim vplivom zdravljenja na kakovost spanja in opravljanje vsakodnevnih aktivnosti je bila zadovoljna večina bolnikov (slika 5).

Po drugem zajemu podatkov je zdravljenje s pregabalinom nadaljevalo 316 bol-



Slika 4. Zmanjšanje povprečne in največje jakosti bolečine v zadnjih 24 urah med prvim in drugim zajemom podatkov.



Slika 5. Zadovoljstvo bolnikov z vplivom zdravljenja s pregabalinom na izboljšanje kakovosti spanja ter izboljšanje opravljanja vsakodnevnih aktivnosti med prvim in drugim zajemom podatkov.

nikov (85,9 %). Predpisan jim je bil povprečni jutranji odmerek po 85,3 mg in povprečni večerni odmerek po 95,8 mg.

Večina bolnikov je zdravljenje dobro prenašala (N = 350; 92,3 %), 29 bolnikov (7,7 %) pa je imelo neželene dogodke. Od tega so bili pri 26 bolnikih (6,9 %) zabeleženi neželeni učinki zdravil (NUZ), vzročno povezani s Pregabalinom Krka, pri 3 bolnikih (0,8 %) pa neželeni dogodki brez vzročne povezave. Med NUZ so bili najpogostejši omotica, vrtoglavica in zaspanost. Zabeležena sta bila dva resna neželena dogodka. Pri enem bolniku je šlo za erektilno disfunkcijo, povezano z zdravljenjem. Bolnik je zdravljenje prekinil. V resnici je šlo za hud NUZ, ki je bil pomotoma označen kot prekinitiv zdravljenja z resnimi posledicami nezmožnosti (invalidnosti). Pri enem bolniku je prišlo do predčasne izključitve zaradi smrti, ki ni bila povezana z zdravljenjem s pregabalinom.

RAZPRAVA

Z neintervencijsko raziskavo smo pridobili podatke o zdravljenju s pregabalinom ter njegovi učinkovitosti in varnosti v vsakdanji klinični praksi, v kateri se zdravniki srečujejo s heterogeno populacijo bolnikov (različna starost, različne vrste nevropatske bolečine, predhodno in sočasno zdravljenje, uvajanje zdravljenja).

Primarni cilj raziskave je bil oceniti klinično učinkovitost pregabalina po 12 tednih zdravljenja periferne in osrednje nevropatske bolečine. Rezultati kažejo statistično značilno relativno zmanjšanje povprečne jakosti bolečine v zadnjih 24 urah za 46 % in zmanjšanje največje jakosti bolečine v zadnjih 24 urah za 42 %. To dokazuje doseganje ciljev zdravljenja nevropatske bolečine s pregabalinom po strokovnih priporočilih, ki kot cilj navajajo zmanjšanje bolečine za 30–50 % ali klinično pomembno zmanjšanje za 20 točk na številčni ocenjevalni lestvici od 0 do 100.

Dodatno smo želeli oceniti spremembe v pogostosti in poteku bolečine ter vpliv zdravljenja na kakovost spanja in opravljanje vsakodnevnih aktivnosti. Bolniki so ob drugem zajemu podatkov navajali izboljšanje pri občutenju bolečine (manj napadov na dan) in pri občutenju bolečine ponoči. Večina je bila z vplivom zdravljenja na kakovost spanja zadovoljna. Prav tako je bila večina zadovoljna z vplivom na opravljanje vsakodnevnih aktivnosti.

Pred vključitvijo v spremljanje 63,9 % bolnikov ni jemalo zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine. 36,1 % bolnikov pa se je že zdravilo, najpogosteje s kombinirano tableto s tramadolom in paracetamolom (36,5 %) in z metamizolom (19,0 %). Z nevromodulatorjem, ki je v skladu s strokovnimi priporočili prva izbira za zdravljenje nevropatske bolečine, je bilo zdravljenih manj bolnikov – 14,6 % s pregabalinom in 13,1 % z duloksetinom. To kaže, da je treba zdravnike še naprej izobraževati o zdravljenju nevropatske bolečine.

V skladu s SmPC je bilo zdravilo uvedeno postopno v dveh ločenih odmerkih. Opazen je trend uvajanja zdravila z manjšim večernim odmerkom. Bolniki so v nadaljevanju sledili predpisanemu režimu jemanja in titraciji zdravila. Po drugem zajemu podatkov je zdravljenje s Pregabalinom Krka nadaljevalo 85,9 % bolnikov, kar kaže na dobro učinkovitost in prenašanje zdravila.

NUZ so bili zabeleženi pri 6,9 % bolnikov, večinoma so bili blagi ali zmerni.

Zaključimo lahko, da je uporaba Pregabalina Krka pri zdravljenju nevropatske bolečine v vsakdanji klinični praksi učinkovita in varna.

IZJAVA O NAVZKRIŽJU INTERESOV

Pokroviteljica raziskave je bila Krka, tovarna zdravil, d. d. Novo mesto.

ZAHVALA

Zahvaljujemo se vsem bolnikom, ki so sodelovali v raziskavi, vsem zdravnikom, ki so poleg rednega dela z bolniki v svojih

ambulantah našli čas za sodelovanje in izpolnjevanje protokolov, ter podjetju Krka za logistično pomoč in podporo.

LITERATURA

1. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011; 152 (10): 2204–5.
2. Scholz J, Finnerup N, Attal N, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019; 160(1): 53–9.
3. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies [published correction appears in *Pain*. 2014; 155 (9): 1907]. *Pain*. 2014; 155 (4): 654–62.
4. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17002.
5. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med*. 2019; 20 (1): S2–12.
6. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019; 175: 16–25.
7. Smith BH, Hebert HL, Veluchamy A. Neuropathic pain in the community: Prevalence, impact, and risk factors. *Pain*. 2020; 161 (9): S127–37.
8. Kronična bolečina v Sloveniji. Ljubljana: SZZB; 2020.
9. Nevropatska bolečina. Priporočila za celostno obravnavo bolnika. Ljubljana: SZZB; 2022.