

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **МЕНЕДЖМЕНТ РИЗИКІВ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕГАБАЛІНУ**
У ПАЦІЄНТІВ ДОРΟΣЛОГО ВІКУ

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи ФЗБ,

226 «Фармація. Промислова фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Сусик В.В.

Керівник: к.мед.н., доцент Потаскалова В.С

Рецензент: к.мед.н., доцент Афанасьєва І.О.

Київ – 2024 рік

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Види болю: причини, клініка.....	8
1.1.1.Нейропатичний біль.....	8
1.1.2.Ноцицептивний біль.....	9
1.1.3. Психогенний біль.....	13
1.1.4.Скелетно-м'язовий біль.....	13
1.2. Лікування та профілактика різних видів болю.....	14
1.2.1.Лікування та профілактика нейропатичного болю.....	14
1.2.2.Лікування та профілактика ноцицептивного болю.....	15
1.2.3.Лікування та профілактика психогенного болю.....	15
1.2.4. Лікування та профілактика скелетно-м'язового болю.....	16
1.3.Роль прегабаліну в лікуванні нейропатичного болю.....	17
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження.....	27
2.1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та коморбідною патологією.....	27
РОЗДІЛ 3. Результати власних досліджень.....	28
3.1. Аналіз структури захворювань у дорослих пацієнтів, які застосовували прегабалін.....	28
3.2. Аналіз фармакотерапії пацієнтів, які застосовували прегабалін	30
3.3. Менеджмент ризику розвитку ускладнень лікування пацієнтів, які застосовують прегабалін.....	33
Висновки.....	34
Практичні рекомендації.....	35

Список використаних джерел..... 36

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

НАМ-А	Шкала для оцінки тривожності Гамільтона
VAS	Visual analogue scale
АГ	Артеріальна гіпертензія
ГМ	Головний мозок
ЛЗ	Лікарський засіб
НБ	Нейропатичний біль
НПЛЗ	нестероїдні протизапальні лікарські засоби
НС	Нервова система
ПТ	Психотерапія
СМ	Спинний мозок
ЦД	Цукровий діабет
ЦНС	Центральна нервова система

ВСТУП

Фізіологічний або патологічний механізм – біль, скерований на повідомлення про проблему органу або системи органів. Біль має ряд характеристик, зокрема локалізація, інтенсивність, характер, умови виникнення та умови зменшення чи припинення, які дозволяють лікарю на основі клінічної картини, скарги пацієнта встановити діагноз для призначення етіопатогенетичного лікування.

Зазвичай для терапії болю використовують нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ), анальгетики опіоїдні та неопіоїдні, парацетамол та мефамінова кислота.

При певних патологічних процесах біль є вторинним, як ускладнення основного захворювання, наприклад нейропатія, інфекційна хвороба. В такому випадку стан пацієнта полегшить прегабалін, який використовують в комплексній фармакотерапії.

Прегабалін має широкий спектр застосування: від знеболення до лікування епілепсії. Також препарат використовують для лікування порушення сну, тривожних розладів.

Даний лікарський засіб має вузький терапевтичний індекс, отже при застосуванні з іншими лікарськими засобами існує ризик небажаних міжлікарських взаємодій.

Зазвичай прегабалін призначають лікарі неврологи та сімейні лікарі. При захворюваннях периферичної нервової системи – гострий біль в спині, хронічна вертеброгенна радикулопатія.

Нейропатичний біль розвивається як наслідок порушення функції нервової системи або травми нерва та тривати може більше 3 місяців, що значно погіршує якість життя пацієнта.

При герпетичній інфекції провідний симптом – пекучий біль, високої інтенсивності, розповсюджується по ходу нерва. Біль має постійний характер та погано піддається впливу НПЛЗ.

На теперішній час прегабалін відпускається за рецептом, проте може бути призначений лікарями рівного профілю і бувають випадки невиправдано тривалого застосування препарату. Також може бути застосування лікарського засобу з іншими препаратами, що призведе до небажаних міжлікарських взаємодій.

Актуальність обраної теми полягає в широкому застосуванні прегабаліну у пацієнтів терапевтичного профілю.

Мета роботи:

Визначити напрями фармацевтичної опіки дорослих пацієнтів при застосуванні прегабаліну.

Завдання:

1. Визначити патологічні стани, при яких пацієнтам в умовах стаціонару призначали прегабалін.
2. Проаналізувати ризики розвитку небажаних лікарських взаємодій у дорослих пацієнтів при застосуванні прегабаліну.
3. Розробити рекомендації з фармакопії у дорослих пацієнтів при застосуванні прегабаліну

Методи дослідження:

Аналітичний (аналіз історій захворювання).

Новизна та значення одержаних результатів.

В науковій кваліфікаційній роботі вперше проведена оцінка лікарської взаємодії у дорослих пацієнтів, які приймали прегабалін. Розроблений алгоритм контролю безпечного лікування.

Структура роботи:

Загальна кількість сторінок – 47;

Кількість розділів – 3;

Кількість додатків – 0;

Кількість використаних джерел – 61.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Види болю: причини, клініка.

Біль – це механізм фізіологічний, який повідомляє про проблеми в організмі. Біль може бути різного характеру, інтенсивності, локалізації та мати різні причини виникнення [1].

За даними різних авторів біль жінки і чоловіки перекосять по-різному і причина полягає у гормональних, біологічних та психологічних гендерних відмінностях. У жінок зазвичай вища чутливість до болю, є специфічний біль – пов'язаний із менструацією (причина полягає із змінами гормонального рівню), у чоловіків може бути біль, пов'язаний із сечо-статевою системою, простатою.

На відчуття болі може впливати культуральні та соціальні фактори, чоловіки та жінки можуть шукати полегшення стану зірним способом [2].

1.1.1. Нейропатичний біль

Нейропатичний біль (НБ) виникає внаслідок дисфункції або ушкодження нервової системи (НС). НБ відмінний від інших типів болю за відчуттям.

Причинами можуть стати [3]:

- Інфекції (оперезуючий лишай, герпес)
- Травми (перелом, забій, травма з ушкодженням нерву)
- Операції (при ушкодженні нерву)
- Дегенеративні захворювання (діабетична нейропатія)

Нейропатичний біль класифікується наступним чином:

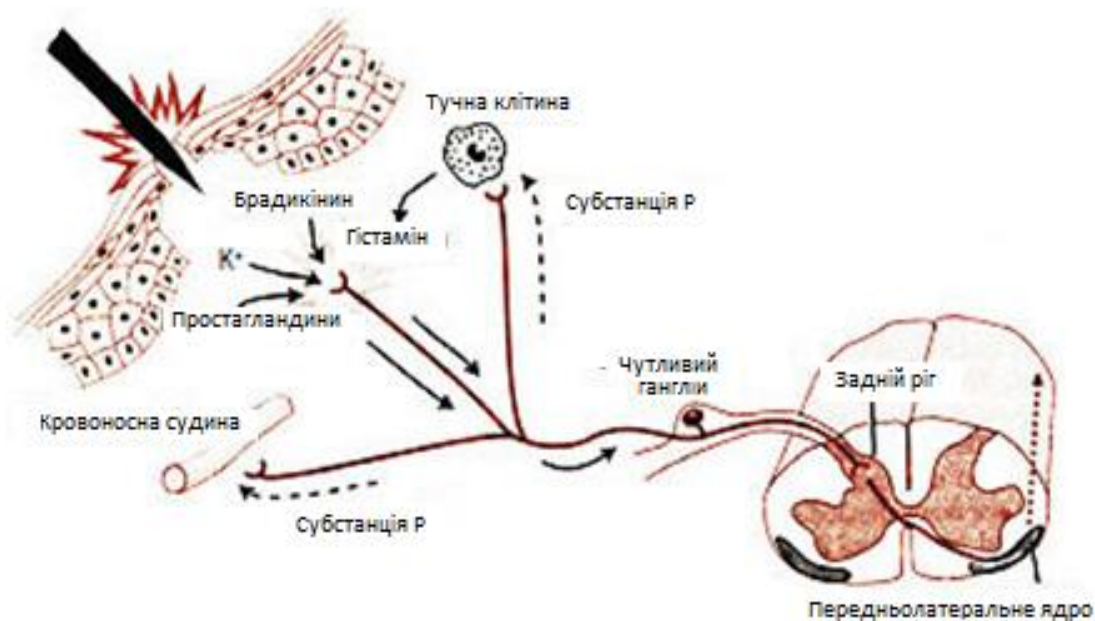
- Гострий (гострий, різкий, виникає в разі пошкодження нервів)

- Хронічний (довше 6 місяців, тривалий)
- Неврит (пошкодження або запалення нерва із відчуттям слабкості, оніміння, болю)
- Невралгія (гострий біль по ходу нерва або декількох нервів)

За характером нейропатичний біль пекучий, може бути відчуття оніміння, поколювання, біль посилюється при дотику, при натисканні [4]. Може бути порушення рухливості, чутливості в ділянці пошкоджених нервів.

1.1.2. Ноцицептивний біль.

Ноцицептивні рецептори – специфічні больові рецептори. Це вільні нервові закінчення, передають імпульси по А-дельта волокнах та С волокнах. Ноцицептори активуються при впливі медіаторів болю, може бути механочутливість або полімодальні. Є тканини, які містять тільки вільні нервові закінчення – барабанна перетинка, рогівка, пульпа зуба (рис. 1).



Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M. et al., 2000

Рисунок 1. Ноцицептивна відповідь на поранення периферичної ділянки

Центральні та провідникові больові утворення: аферентні ноцицептивні волокна – це мієлінізовані волокна А-дельта і немієлінізовані С-волокна. А-дельта волокна передають ранній біль, С-волокна передають пізній біль (в них імпульси проводяться повільніше) [5]. Відчуття болю в спинному мозку (СМ) передаються спіно-таламічними шляхами, аферентними волокнами спіно-мезенцефалічними шляхами, спіно-цервіко-таламічними шляхами, спіно-ретикулярними шляхами і шляхом, який йде до ядер дорсальних стовбурів [6].

Інформація про біль, яка надходить від органів ротової порожнини, обличчя, голови, потрапляє у центральну нервову систему (ЦНС) через сенсорні волокна черепних нервів (трійчастого), від внутрішніх органів через блукаючий нерв [7].

В ЦНС сприймають біль ядра гіпоталамуса, таламуса, центральна сіра речовина, кора головного мозку та ретикулярна формація. В корі ГМ – соматосенсорні зони.

Отже, в таламусі є «больові ядра» - вентропостеролатеральні ядра, які реагують на сильне подразнення.

I нейрон знаходиться в спинному мозку в спиномозковому вузлі, II нейрон знаходиться у задніх рогах СМ, III нейрон знаходиться у зоровому горбі.

В задній центральній закрутці знаходиться перша сомато-сенсорна зона, куди йдуть провідні шляхи через задню ніжку внутрішньої капсули. Гальмування синоптичної передачі від кори ГМ відбувається на рівні заднього рогу СМ та на рівні таламуса.

Таламус виступає основним центром болю підкорковим, тобто таламус є центр протопатичної (грубої) чутливості. Кора ГМ диференціює сигнали сепікритичної чутливості (тонкої), що дозволяє локалізувати та пом'якшувати больові відчуття. Саме кора ГМ дозволяє усвідомити біль.

До ноцицептивної системи відносяться модулятори та медіатори болю, різні хімічні речовини [8-10].

А саме: кініни (калідин, брадикінін, ентеротоксин), субстанція Р, простагландин Е6, соматостатин, гістамін, тканинні метаболіти, нейротензин, серотонін, іони водню, іони калію, продукти запалення. Всі ці речовини знаходяться в центральних та периферичних структурах ноцицепції, в залозах, шкірі, ексудаті. Кініни знаходяться в отруті ос, деяких змій, бджіл, скорпіонів [11].

За характеристикою біль може бути:

- Гострим, тупим, дифузним, локалізованим – це суб'єктивні відчуття. За характером можу відчуватись як поколювання, пощипування, відчуття жара тощо.
- Гострий біль – проходить швидко при припиненні впливу подразника. Хронічний біль – виснажує людину, є тривалим.
- Патологічний біль та фізіологічний біль. Фізіологічний біль – сигнал щодо захисту. Фізіологічний біль може бути ознакою пошкодження, поведінкових реакцій та порушує функцію пошкодженого органу. Патологічний біль порушує якість життя, порушує функціонування ГМ, приводить до дезадаптації різних систем та органів, але не несе сигнальної функції.
- За механізмом виникнення - вісцеральний біль та соматичний біль. Соматичний біль поділяють на глибокий і поверхневий.

Ноцицептивний біль виникає внаслідок впливу на ноцицептори. Причиною стає хірургічні втручання, травми, запалення. Деякі фізичні дії можуть бути каталізаторами ноцицептивного болю [12].

Соматичний біль виникає внаслідок ураження м'язів, шкіри, кісток. Можу біти ріжучим, гострим або тупим бодем.

Якщо внутрішні органи зазнають запалення або подразнення. Виникає вісцеральний біль, він відчувається як тиск, тяжкість, проявляється дисфункцією органів.

Тобто ноцицептивний біль залежить від того, які органи/тканини пошкоджені.

За відчуттями ноцицептивний біль різноманітний. Частіше це біль гострий, ріжучий, колючий або тупий. Локалізація пов'язана із знаходженням органу або тканин [13].

Може бути в ділянці пошкодження/запалення набряк, обмеження рухливості, почервоніння слизової оболонки або шкіри (ознаки запального процесу). Або притаманними ознаками травми для конкретного патологічного процесу [14].

Психогенний біль є проявом порушення емоційної або психологічної сфери людини. Біль психогенний може з'явитись внаслідок [15]:

- тривоги
- стресу
- травматичних подій
- депресії
- психосоматичних розладів.

Порушення психоемоційної сфери може проявитись болем різної локалізації та інтенсивності без органічних порушень [16-20].

Психогенний біль моліморфний:

- соматоформні розлади
- дисоціативні порушення
- соматизовані болі.

Соматизовані болі розглядають як такі, що з медичної позицій не зрозумілі, але виникають після психо-емоційного стресу.

1.1.3. Психогенний біль.

Психогенний біль – фізичний, різні за характером та інтенсивністю.

Пацієнти скаржаться на поколювання, тиск, гострий біль. Хоча причин для цього не виявляють.

Больові відчуття можуть поєднуватись із симптомами депресії, тривоги та погіршувати стан пацієнта.

1.1.4. Скелетно-м'язовий біль

Скелетно-м'язові болі можуть виникати через травми, перенапруження м'язів, погану поставу і після знаходженні тривалий час у статичній позі.

Ці болі можуть виникати внаслідок артрозів та артритів, міозитів, запалення зв'язок [21].

Скелетно-м'язові болі бувають в різних ділянках тіла, можуть бути локальними, можуть бути гострими. Виділяють хронічні болі в попереку, шиї, спині, в суглобах за рахунок дегенеративних процесів. Також причиною може стати тривалі фізичні навантаження та травми [22].

Зазвичай симптоми скелетно-м'язових болів залежать від локалізації та причини. Але є загальні ознаки [23]:

Обмеження рухливості: тугість в рухах, обмеження амплітуди рухів, утруднення рухів через біль.

Біль: хронічний або гострий в хребті, в суглобах або в м'язах.

Ознаки запалення та припухлість: іноді набряк локальної ділянки та ознаки запалення (локальне підвищення температури, почервоніння).

Слабкість: Порушення фізичної активності внаслідок м'язової слабкості.

М'язові спазми: судоми, неконтрольоване скорочення м'язів, що викликає додатково дискомфорт або біль.

Отже, чотири типи болю: ноцицептивний біль, нейропатичний біль, скелетно-м'язові болі та нейропатичний біль через різні причини виникнення, потребують диференційованого лікування [24, 25].

1.2. Лікування та профілактика різних видів болю

1.2.1. Лікування та профілактика нейропатичного болю

Фармакотерапія нейропатичного болю скерована на полегшення больових відчуттів та покращення функції НС. Застосовують анальгетики, антиконвульсанти, антидепресанти. Вибір лікарського засобу (ЛЗ) залежить від анамнезу хвороби пацієнта та характеру болю. Лікування нейропатичного болю включає комплексний мультидисциплінарний підхід [26].

Так, разом із фармакотерапією використовують реабілітацію та фізіотерапію. Дані методи лікування пришвидшують відновлення функцій та зменшують біль, що зменшить потребу в тривалому застосуванні ЛЗ. Робота з психологом/психотерапевтом може бути корисною, оскільки нейропатичний біль приводить до розвитку психологічних проблем через фізичні страждання. В рамках психотерапії (ПТ) пацієнти набувають навичок керування стресом та болем, що полегшує загальний стан та ослаблює симптоми [27].

Щодо профілактики нейропатичного болю – слід звернути увагу на запобігання впливу факторів ризику (інфекції та травми, що ушкоджують нерви).

Також суттєвим є лікування основного захворювання, на тлі якого може розвинутихся враження нервів. Контроль рівню глюкози крові – компенсація цукрового діабету – є профілактика розвитку ускладнення захворювання, діабетичної полінейропатії [28].

Регулярні заняття спортом, фізична активність. Здоровий спосіб життя, зміцнюючі процедури щодо організму в цілому на зокрема НС – знижують ризик розвитку нейропатичного болю.

1.2.2. Лікування та профілактика ноцицептивного болю

Фармакотерапія використовуються з метою знеболення та для протизапального ефекту. Також реабілітація і фізіотерапія, полегшають стан, покращать рухливість в кінцівках. Також частин лікування може стати психотерапевтичні методи лікування.

З метою профілактики – уникати травми та запалення. Своєчасне лікування цукрового діабету та артритів, помірна, але регулярна фізична активність, раціональне харчування, профілактика ожиріння.

1.2.3. Лікування та профілактика психогенного болю

Вплив на психічні фактори, модифікація способу життя [29].

До лікування можна віднести:

- Фармакотерапія. Анксіолітики, антидепресанти, нейролептики.
- Психотерапія. Психодинамічна терапія, когнітивно-поведінкова терапія.

Варто використовувати персоналізований підхід до лікування [30-32].

З метою профілактики розвитку психогенного болю слід підтримувати емоційне та психічне здоров'я:

- Здоровий спосіб життя. Фізична активність, раціональне харчування, достатній і якісний сон, толерантність та стресостійкість.
- Психотерапія та психологічне консультування. Навчання керувати стресом, депресією, тривогою.

1.2.4. Лікування та профілактика скелетно-м'язового болю

Лікування залежить від характеру болю та причин виникнення.

Застосовують нестероїдні протизапальні ЛЗ та анальгетики ненаркотичні, парацетамол – для знеболення та зняття запалення [33].

Фізіотерапія та реабілітація. Скеровані на відновлення функції опорно-рухового апарату.

Мануальна терапія і масаж. Основна мета – зменшити тонус м'язів та покращити кровообіг.

Для профілактики виникнення скелетно-м'язового болю слід дотримуватись наступного:

- Підтримка фізичного здоров'я
- Регулярна фізична активність
- Підтримка тону м'язів
- Зміцнення суглобів
- Покращення кровообігу в тканинах, м'язах, суглобах
- Дотримання правильної постави при ходьбі
- Дотримання правильної постави при сидінні.

Контроль постави та ходьби може профілакувати перенапругу м'язів, зокрема м'язів спини.

Фізичні навантаження повинні бути помірними. Значні фізичні навантаження можуть викликати біль в суглобах та м'язах. Слід звертати увагу на раціональне харчування, відмовитись від шкідливих звичок, звертати увагу на психічне здоров'я. Психо-емоційне напруження можуть привести до м'язового спазму [34].

1.3. Роль прегабаліну в лікуванні нейропатичного болю

Механізми розвитку нейропатичного болю, залежно від локалізації ураженої нервової структури, поділяють на периферичні й центральні, клінічною основою може виступати спектр захворювань і патологічних станів (таблиця 1.1).

Причини нейропатичного болю

Нейропатичний біль	
периферичний	центральний
<ul style="list-style-type: none"> • діабетична полінейропатія (ДПНП) • радикулопатія (шийного, попереково-крижового відділу) • алкогольна полінейропатія • гостра і хронічна запальна полінейропатія • аліментарнозумовлена полінейропатія • ідіопатична сенсорна нейропатія • компресія або інфільтрація нерва пухлиною • фантомний біль • постгерпетична невралгія • тригемінальна невралгія • ВЛЛ-зумовлена сенсорна нейропатія • тунельна нейропатія • біль після мастектомії • післярадіаційна плексопатія • комплексний регіонарний больовий синдром 	<ul style="list-style-type: none"> • післяінсультний біль • компресійна мієлопатія при стенозі спинномозкового каналу • післярадіаційна мієлопатія • судинна мієлопатія • ВЛЛ-зумовлена мієлопатія • травма спинного мозку • постінсультний біль • біль при розсіяному склерозі • біль при хворобі Паркінсона • сирингомієлія

Проблема нейропатичного болю поширюються та набуває все більшої актуальності для лікаря-інтерніста [35]. Нейропатичний біль важко лікувати та досягнути стійкого тривалого ефекту. 7-8% населення скаржаться на

нейропатичний біль, прийом у лікаря-невролога складає 18% таких випадків. Серед пацієнтів онкологічного профілю – до 40% мають нейропатичний біль, 40% пацієнтів з цукровим діабетом, 10% пацієнтів після інсульту. Пацієнти з хронічним болем спини (поперекова ділянка) – відчують в 37% випадків нейропатичний біль [36].

Нейропатичний біль зазвичай поліетіологічний та неспецифічний. Нейропатичний компонент складає 60% в структурі етіології.

Патоморфологічні особливості формування нейропатичного болю представлені на рисунку 1.1.



Рисунок 1.1. Патоморфологічні особливості формування нейропатичного болю (НБ).

Згідно сучасних настанов та рекомендацій, прегабалін та габапентин (габапентиноїди), інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та трициклічні антидепресанти є препаратами вибору при лікуванні нейропатичного болю [37].

Друга лінія ЛЗ включає опіоїди та трамадол, але це препарати з вузьким терапевтичним індексом із високим ризиком розвитку небажаних лікарських взаємодій, залежності, ускладнень терапії.

Третя лінія ЛЗ – канабіноїди, проте їх ефективність та безпечність ще недостатньо вивчені [38].

Четверта лінія ЛЗ включає тапентадол, метадон, протисудомні ЛЗ меншої ефективності (лакосамід та ламотриджин), ботулінічний токсин і тапентадол [39].

European Federation of Neurological Societies (Європейська федерація неврологічних товариств) рекомендує лікування нейропатичного болю із застосуванням антидепресантів та антиконвульсантів. Антидепресанти та антиконвульсанти безпосередньо впливають на ланцюги патогенезу розвитку нейропатичного болю, прибирають надмірну збудливість структур центральної та периферичної НС.

Отже, перша лінія лікування за результатами метааналізу та систематичного огляду досліджень, складається з наступних ЛЗ [40]:

- Габапентин
- Прегабалін
- трициклічні антидепресанти
- дулоксетин.

Антиконвульсанти першої генерації блокують натрієві канали та інгібують ектопічну активність пресинаптичних сенсорних нейронах [41]. Мова йдеться про вальпроат, карбамазепін, фенітоїн, проте ці ЛЗ можуть викликати небажані побічні явища:

- когнітивні розлади
- диплопія
- діарея.

Тому дані ЛЗ наразі не застосовуються в якості препаратів першої лінії для лікування нейропатичного болю.

Сучасні дані довели гарний профіль безпеки при достатній ефективності препаратів групи габапентиноїдів: габапентин та прегабалін [42].

Їх безпека та ефективність підтверджені клінічними дослідженнями, що дозволило включити їх в європейські протоколи лікування болю в нижній ділянці спини з нейропатичним компонентом [43].

Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (Французьке товариство боротьби із хворобами) склало рекомендації менеджменту пацієнтів з нейропатичним болем для сімейних лікарів, для вищої ефективності лікування, включно з амбулаторною допомогою [44]. В цих рекомендаціях прегабалін вказаний ЛЗ першої лінії лікування нейропатичного болю.

Food and Drug Administration — FDA (Європейська комісія й Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США) також схвалили прегабалін як ЛЗ першої лінії при лікуванні периферичного нейропатичного болю [45].

Прегабалін ефективний щодо депресії, тривоги, порушення сну, покращення якості життя, що доведено в клінічних дослідженнях.

У рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні ефективність прегабалину оцінювали у порівнянні із плацебо (146 пацієнтів з нейропатичним болем). 8 тижнів пацієнти (n=76) отримували прегабалін у дозі 300 мг/добу, в групі контролю (n=70) — плацебо.

Отримано достовірне зменшення больового синдрому за інтенсивністю та поліпшення загального стану, відновлення сну, зниження тривоги (покращення якості життя) у пацієнтів, які приймали прегабалін. Також показана хороша переносимість препарату.

За даними семи подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях на 9000 пацієнтах продемонстровано високу

безпеку та гарну переносимість різних доз. В дослідженнях використовували дозу від 150 до 600 мг за добу (150 мг, 300 мг та 600 мг).

Цікаво, що прегабалін ефективний не тільки щодо зменшення інтенсивності нейропатичного болю, а й відновлював сон [46].

Проведені дослідження японськими вченими показали знеболюючий ефект прегабаліну в ногах в залежності від дози за контролем Visual analogue scale — VAS (візуальна аналогова шкала) [47]. Також збільшилась дистанція ходьби.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні (R. Baron та співавтори, 2010), показали ефективність і безпеку прегабаліну порівняно з плацебо серед 364 пацієнтів із радикулопатією попереково-крижовою (79,7% мали протрузію міжхребцевого диска), тривалість дослідження - 77 днів.

Стан пацієнтів оцінювали за вираженістю тривожно-депресивних розладів та порушення сну, асоційованих з нейропатичним болем. На 28 день прийому препарату стан пацієнтів покращився, зменшився біль за інтенсивністю. На 77 день лікування – покращення спостерігались в психо-емоційному стані, покращився сон, зменшились симптоми депресії.

Лікарський засіб прегабалін

В Україні прегабалін представлений капсулами по 75 мг, 150 мг та 300 мг.

До складу входять допоміжні речовини:

- лактоза моногідрат, к
- крохмаль кукурудзяний,
- тальк;
- желатин,
- діоксид титану (Е 171).

Уявляє собою желатинові капсули, тверді, складаються з корпусу та кришки, зазвичай білого кольору, порошок, що міститься в капсулі також білого кольору.

Код АТХ N03A X16.

Діюча речовина – прегабалін, є аналог [(S)-3-(амінометіл)-5-метілгексанової кислоти] гамааміномасляної кислоти.

Прегабалін зв'язується з субодиницею ($\alpha 2 - d$ білок) (допоміжною) потенціалзалежних кальцієвих каналів в ЦНС [48].

Використання прегабалін для лікування постгерпетичної невралгії, діабетичної нейропатії та ураження спинного мозку показало високу ефективність [49].

Щодо інших видів нейропатичного болю – ефективність ще не вивчалась.

В дослідженнях прегабалін застосовували 13 тижнів двічі на добу та 8 тижнів тричі на добу.

При 12-тижневому лікуванні зменшення болю нейропатичного відмічали пацієнти вже через 7 днів.

Виділені групи пацієнтів, в яких була сонливість на тлі прийому прегабаліну і без сонливості. Поліпшення спостерігали 48% пацієнтів із сонливістю на тлі прийому препарату та 33% пацієнтів без сонливості.

За шкалою оцінки болю на 50% покращився стан в 22% пацієнтів, які приймали прегабалін.

В якості додаткового лікування застосовують прегабалін. Препарат вивчали впродовж 12 тижнів лікування двічі або тричі на добу і виявили зменшення частоти нападів судом вже на першому тижні лікування [50].

Побічні реакції у дітей від 3 місяців до 16 років подібні до таких у дорослих пацієнтів.

295 дітей від 4 до 16 років прийняли участь у 12-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні для встановлення безпеки та ефективності

прегабаліну в якості додаткової терапії судомних нападів парціальних. Тривалість дослідження склало рік. Виявили, що інфекції верхніх дихальних шляхів та пірексія у дітей спостерігалась частіше за дорослих з епілепсією.

Дітям застосовували прегабалін 2,5 мг/кг добу (до 150 мг/добу) або прегабалін 10 мг/кг/добу (до 600 мг/ добу). При використанні прегабаліну у більших дозах відсоток зменшення парціальних судомних нападів був вищий.

Прегабалін вивчали при лікуванні генералізованого тривожного розладу. Проведено 6 контрольованих досліджень від 4 до 6 тижнів та дослідження тривалістю 6 місяців. Були залучені пацієнти похилого віку.

Зменшення симптомів генералізованого тривожного розладу за шкалою для оцінки тривожності Гамільтона (HAM-A) спостерігали на першому тижні лікування.

Поліпшення не менше ніж на 50% у 52% пацієнтів, які приймали прегабалін за загальною кількістю балів за шкалою HAM-A за 4-8 тижнів.

Нечіткість зору частіше спостерігалася у пацієнтів, які застосовували прегабалін, ніж в групі плацебо. Це не потребувало відміни препарату та проходило самостійно.

Офтальмологічне обстеження проводили понад 3600 пацієнтам (включаючи дослідження очного дна при розширеній зіниці та формальну перевірку поля зору, а також перевірку гостроти зору). Гострота зору погіршилася у 6,5% пацієнтів, зміни поля зору знайдено у 12,4% пацієнтів та очного дна - у 1,7% пацієнтів.

Доведено ефективність прегабаліну при лікуванні фіброміалгії. Залучені були пацієнти з фіброміалгією відповідно до критеріїв Американського коледжу ревматології. На тлі прийому прегабаліну інтенсивність болю зменшилась. Серед дітей з фіброміалгією від 12 до 17 років (107 дітей) 15 тижнів застосовували прегабалін від 75 до 450 мг за добу продемонстровано

покращення стану до 15 тижня лікування. Серед побічних реакцій зареєстровано [51]:

- головний біль
- нудота,
- запаморочення,
- стомлюваність
- збільшення маси тіла.

В рівноважному стані показники фармакокінетичні прегабаліну подібні до здорових добровольців, пацієнтів з хронічним болем, пацієнтів з епілепсією.

Прегабалін швидко всмоктується при прийомі натще. Максимальної концентрації досягає у плазмі крові протягом 1 години - після багаторазового застосування або одноразового застосуванні.

Розрахована біодоступність прегабаліну при пероральному застосуванні становить 90% і не залежить від дози. При багаторазовому застосуванні рівноважний стан досягається через 24-48 годин. Швидкість всмоктування прегабаліну знижується при одночасному прийомі з їжею, що призводить до зменшення C_{max} приблизно на 25-30% і подовження часу досягнення максимальної концентрації (t_{max}) приблизно до 2,5 години. Однак прийом прегабаліну одночасно з їжею не надавав клінічно значущого впливу на ступінь його абсорбції [52].

Розподіл

У процесі доклінічних досліджень було показано, що прегабалін проникає через гематоенцефалічний бар'єр у мишей, щурів та мавп. Встановлено, що у щурів прегабалін проникає через плаценту і проникає в молоко в період лактації. У людини обсяг розподілу прегабаліну після перорального застосування становить близько 0,56 л/кг. Прегабалін не зв'язується з білками плазми.

Метаболізм

Людина прегабалін відчуває незначний метаболізм. Після введення дози міченого радіоактивною міткою прегабаліну приблизно 98% радіоактивної речовини виводилося з сечею у вигляді незміненого прегабаліну. Частка N-метилованого похідного прегабаліну – основного метаболіту прегабаліну, який визначається у сечі – становила 0,9 % введеної дози. Під час доклінічних досліджень не відбувалося рацемізації S-енантіомеру прегабаліну в R-енантіомері.

Виведення

Прегабалін виводиться із системного кровотоку у незміненому вигляді, переважно нирками. Середній період напіввиведення прегабаліну становить 6,3 години. Плазмовий та нирковий кліренс прегабаліну прямо пропорційні кліренсу креатиніну (див. розділ «Фармакокінетика. Ниркова недостатність»).

Пацієнтам з порушенням функції нирок або пацієнтам на гемодіалізі необхідна корекція дози лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця).

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика прегабаліну лінійна для всього діапазону доз, що рекомендується. Варіабельність фармакокінетики прегабаліну серед пацієнтів низька (<20%). Фармакокінетика при багаторазовому застосуванні передбачається на підставі даних, отриманих при застосуванні одноразової дози. Таким чином, немає потреби у плановому контролі концентрації прегабаліну в плазмі крові.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених дорослих пацієнтів, які застосовували прегабалін

Нами проаналізовано 30 історій захворювань пацієнтів терапевтичного, неврологічного та ендокринологічного відділень. Середній вік пацієнтів склав $47,3 \pm 5,6$ років, серед них 11 чоловіків і 39 жінок (рис. 2.1).

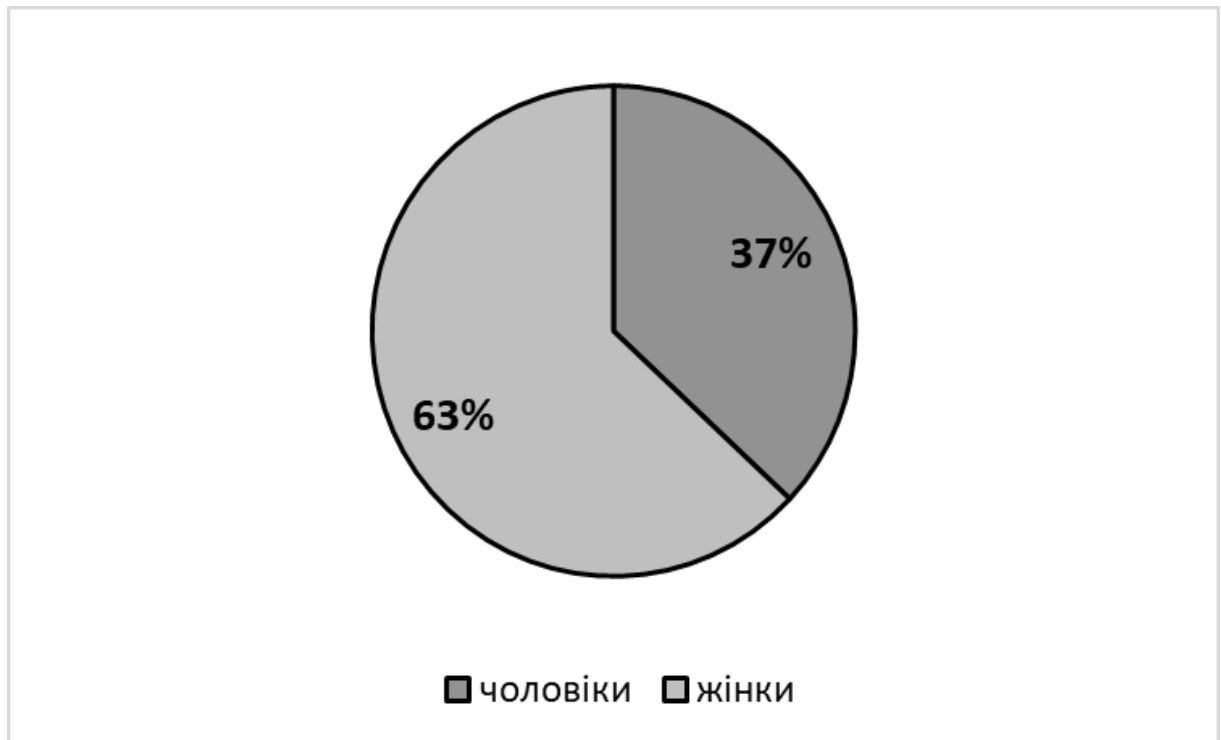


Рисунок 2.1. Розподіл пацієнтів, які застосовували прегабалін за статтю.

Пацієнти отримували прегабалін в комплексі з іншими лікарськими засобами.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Аналіз структури захворювань у дорослих пацієнтів, які застосовували прегабалін.

Нами було проаналізовано 30 історій хвороби пацієнтів терапевтичного, неврологічного та ендокринологічного відділень, яким було призначено прегабалін (рис. 3.1).

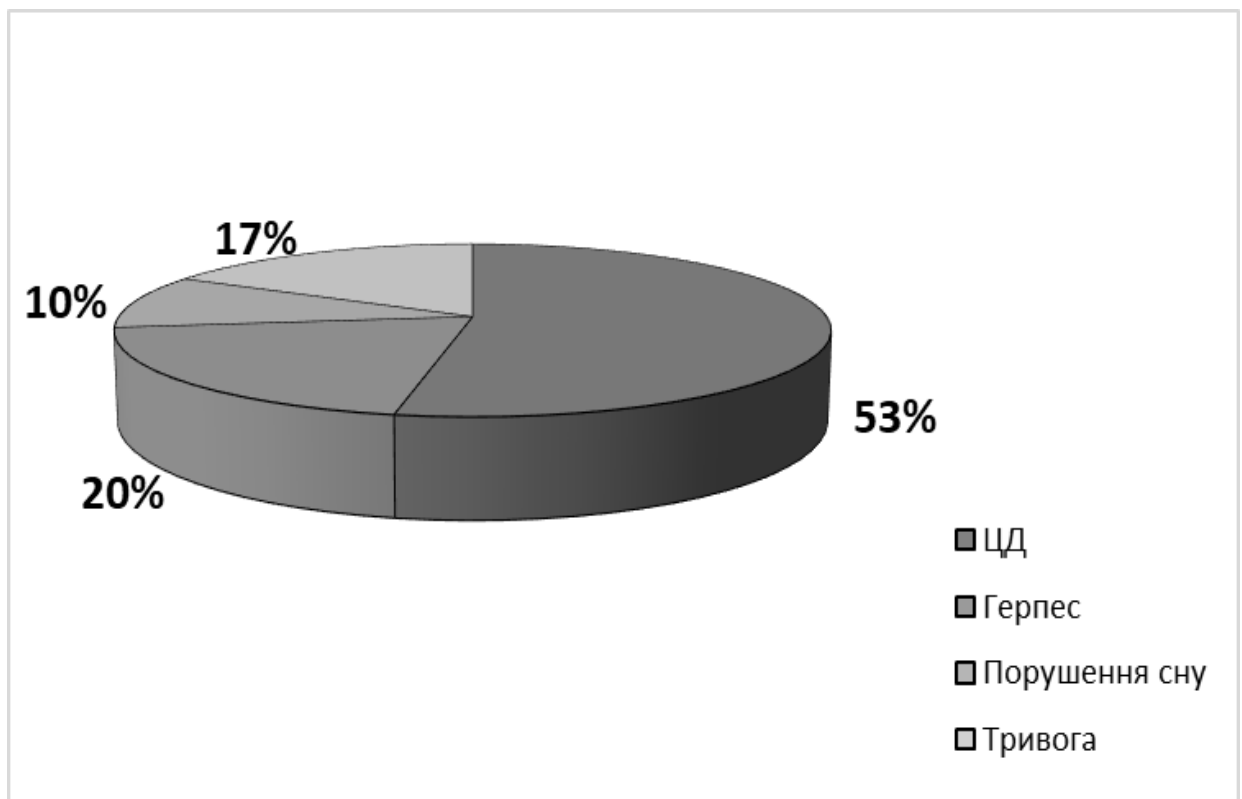


Рисунок 3.1. Аналіз нозології у пацієнтів терапевтичного, неврологічного та ендокринологічного відділень, яким було призначено прегабалін.

Серед пролікованих пацієнтів, яким було призначено прегабалін 16 осіб (53% пролікованих) мали цукровий діабет (ЦД) 2 типу , 6 пацієнтів (20%

пролікованих) герпетичну інфекцію, 3 пацієнта (10% пролікованих) – порушення сну та 5 пацієнтів (17% пролікованих) – тривогу.

Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу отримували прегабалін з приводу діабетичної полінейропатії.

Герпетична інфекція була виявлена під час перебування пацієнтів на лікуванні в стаціонарі з приводу іншої патології. 3 пацієнта лікувались з приводу негоспітальної пневмонії, 1 пацієнт – з приводу артеріальної гіпертензії (АГ) та при поступленні було запідозрено бешиху (рис. 3.2).



Рисунок 3.2. Аналіз основної патології у пацієнтів, які отримували лікування прегабаліном з приводу розвитку герпетичної інфекції.

Також двоє пацієнтів лікувались з приводу виразкової хвороби шлунку.

3.2. Аналіз фармакотерапії пацієнтів, які застосовували прегабалін

Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу отримували наступні ЛЗ:

- Метформін
- Гліклазид
- Небівалол
- Омепразол
- Прегабалін.

Ми проаналізували ризики небажаних міжлікарських взаємодій (табл. 3.1)

Таблиця 3.1.

Аналіз небажаних міжлікарських взаємодій

	Метформін	Гліклазид	Небівалол	Омепразол	Прегабалін
Метформін	х	х	Гіпоглікемія	х	Гіпоглікемія
Гліклазид	х	х	Гіпоглікемія	Гіпоглікемія	Гіпоглікемія
Небівалол	Гіпоглікемія	Гіпоглікемія	х	Брадикардія	Брадикардія
Омепразол	х	Гіпоглікемія	Брадикардія	х	х
Прегабалін	Гіпоглікемія	Гіпоглікемія	Брадикардія	х	х

Одночасне застосування метформіну або/та гліклазиду з прегабаліном підвищує ризик гіпоглікемії [53, 54].

Бета-блокатори (небівалол) при одночасному прийомі з гліклазидом та метформіном збільшує ризик гіпоглікемії [55-57]

Інгібітори CYP2C19 можуть знижувати метаболізм субстратів CYP2C19, збільшуючи їх вплив і ризик побічних ефектів, отже одночасне застосування омепразолу та гліклазиду асоціюється із зростанням концентрації гіпоглікемічного ЛЗ та розвитком гіпоглікемії [58-60].

Омепразол разом з небівалолом асоціюється із уповільненням метаболізму Небівалол та зростанням його концентрації в плазмі крові, а отже з розвитком побічних ефектів бета-блокатора (брадикардія, втрата селективності, гіпотензія).

Застосування прегабаліну з небівалолом може посилити брадикардію та супроводжуватись запамороченням, втотою, втратою свідомості. Також існує ризик розвитку миготливої аритмії [61].

У пацієнтів з негоспітальною пневмонією для лікування основного захворювання застосовували левофлоксацин, азітроміцин та амоксицилін.

При проведенні аналізу міжлікарських взаємодій між прегабаліном та антибактеріальними лікарськими засобами.

Одночасний прийом прегабаліну з азітроміцином та левофлоксацином підвищує ризики розвитку подовження інтервалу QTc.

Прегабалін може зменшити швидкість екскреції амоксициліну за рахунок фармакокінетичної взаємодії на етапі виведення.

При аналізі міжлікарських взаємодій прегабаліну з антигіпертензивними ЛЗ, виявлено:

- Комбінація з індапамідом асоціюється зі зростанням швидкості виведення прегабаліну;
- Комбінація з еналаприлом асоціюється з ризиком розвитку ангіоневротичного набряку;
- Комбінація з амлодипіном та бета-блокаторами асоціюється з ризиком брадикардії.

Також прегабалін може уповільнити екскрецію ацикловіру, що може підвищити його рівень в крові. При збільшенні концентрації ацикловіру може зростати ризик нефротоксичності протівірусного ЛЗ.

При проведенні аналізу міжлікарських взаємодій між прегабаліном та різними інгібіторами протонної помпи знайдено наступні ризики:

1. Прегабалін та пантопразол. Уповільнення виведення прегабаліну, існує конкуренція між ліками на етапі виведення.
2. Прегабалін та рабепразол. Також можливе уповільнення екскреції прегабаліну.

Отже, прегабалін не має небажаних взаємодій при поєднанні з омепразолом і цей інгібітор протонної помпи може бути використаний для лікування пацієнтів з виразковою хворобою шлунку та дванадцятипалої кишки.

Один пацієнт приймав разом з прегабаліном домперидон. В результаті такої взаємодії можливий ризик подовження інтервалу QTc, що є значним фактором ризику розвитку torsades de pointes, потенційно смертельної шлуночкової аритмії,

Існують додаткові фактори ризику розвитку torsades de pointes:

- жіноча стать,
- похилий вік,
- низькі концентрації електролітів (гіпокаліємія),
- одночасне застосування діуретиків,
- наявна брадикардія
- супутні серцево-судинні захворювання.

Загальноприйнятим визначенням ризику розвитку torsades de pointes є значення QTc ≥ 470 мс у чоловіків і ≥ 480 мс у жінок.

3.3. Менеджмент ризику розвитку ускладнень лікування пацієнтів, які застосовують прегабалін.

Найчастіші ризики розвитку небажаних міжлікарських взаємодій включають:

- Гіпоглікемію
- Брадикардію
- Подовження інтервалу QTc
- Ангіоневротичний набряк
- Нефротоксичність.

Для ефективного та безпечного лікування пацієнтів з використанням прегабаліну разом з ЛЗ інших груп необхідно проводити ряд клініко-лабораторних спостережень.

Так, пацієнтам з ЦД 2 типу, що приймають пероральні гіпоглікемічні ЛЗ, слід проводити моніторинг глікемії та навчити пацієнта розпізнавати перші ознаки гіпоглікемії.

Пацієнтам з АГ на фоні лікування прегабаліном слід коректувати дози антигіпертензивних ЛЗ та контролювати ЕКГ. Не варто застосовувати прегабалін з ЛЗ, які подовжують інтервал QTc.

При виборі антибактеріального ЛЗ – не варто застосовувати макроліди та фторхінолони. Контролювати стан пацієнта при лікуванні амоксициліном.

ВИСНОВКИ

1. Дорослим пацієнтам прегабалін в умовах стаціонару застосовували при лікуванні діабетичної нейропатії (53% випадків), герпетичному гангліоніті (20% випадків), лікуванні тривожних станів (17% випадків) та порушення сну (10% випадків).

2. З небажаних міжлікарських взаємодій знайдено ризик розвитку гіпоглікемії (53% випадків), брадикардії (47% випадків), подовження інтервалу QTc (53% випадків).

ПРАКТИЧНА РЕКОМЕНДАЦІЯ

Для підвищення безпеки лікування пацієнтів при застосуванні прегабаліну варто вимірювати частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск та реєструвати електродкардіографію з метою своєчасної корекції фармакотерапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Niryana IW, Tombeng MA, Lauren C, Maliawan S, Golden N, Mahadewa TGB, Maliawan MGD. Secondary Trigeminal Neuralgia Caused by Cerebellopontine Angle Arachnoid Cyst in A 27-Year-Old Female: A Case Report. *Acta Neurol Taiwan*. 2024 Jun 30;33(2):76-80. PMID: 37968093.
2. Zhou M, Li S, Huang C. Physiological and pathological functions of circular RNAs in the nervous system. *Neural Regen Res*. 2024 Feb;19(2):342-349. doi: 10.4103/1673-5374.379017. PMID: 37488888; PMCID: PMC10503630.
3. Huang JJ, Rodriguez DA, Slifer SH, Martin ER, Levitt RC, Galor A. Genome Wide Association Study of Neuropathic Ocular Pain. *Ophthalmol Sci*. 2023 Aug 13;4(2):100384. doi: 10.1016/j.xops.2023.100384. PMID: 37868788; PMCID: PMC10587615.
4. Dilmen OK, Meco BC, Evered LA, Radtke FM. Postoperative neurocognitive disorders: A clinical guide. *J Clin Anesth*. 2024 Feb;92:111320. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111320. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37944401.
5. Cramer N, Ji Y, Kane MA, Pilli NR, Castro A, Posa L, Van Patten G, Masri R, Keller A. Elevated Serotonin in Mouse Spinal Dorsal Horn Is Pronociceptive. *eNeuro*. 2023 Dec 4;10(12):ENEURO.0293-23.2023. doi: 10.1523/ENEURO.0293-23.2023. PMID: 37945351; PMCID: PMC10698626.
6. Grandis A, Gardini A, Tagliavia C, Salamanca G, Graïc JM, De Silva M, Bombardi C. Anatomical organization of the lateral cervical nucleus in Artiodactyls. *Vet Res Commun*. 2021 Sep;45(2-3):87-99. doi: 10.1007/s11259-021-09788-1. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33866493; PMCID: PMC8373732.
7. Toh CJL, Liu C, Lee IXY, Yu Lin MT, Tong L, Liu YC. Clinical associations of corneal neuromas with ocular surface diseases. *Neural Regen Res*. 2024 Jan;19(1):140-147. doi: 10.4103/1673-5374.375308. PMID: 37488855; PMCID: PMC10479835.

8. Zhang FC, Wei YX, Weng RX, Xu QY, Li R, Yu Y, Xu GY. Paraventricular thalamus-insular cortex circuit mediates colorectal visceral pain induced by neonatal colonic inflammation in mice. *CNS Neurosci Ther*. 2023 Nov 23. doi: 10.1111/cns.14534. Epub ahead of print. PMID: 37994678.
9. Hyung JW, Son BC. Generalized Extension of Referred Trigeminal Pain due to Greater Occipital Nerve Entrapment. *Case Rep Neurol Med*. 2023 Nov 11;2023:1099222. doi: 10.1155/2023/1099222. PMID: 38025301; PMCID: PMC10657245.
10. Soplata AE, Adam E, Brown EN, Purdon PL, McCarthy MM, Kopell N. Rapid thalamocortical network switching mediated by cortical synchronization underlies propofol-induced EEG signatures: a biophysical model. *J Neurophysiol*. 2023 Jul 1;130(1):86-103. doi: 10.1152/jn.00068.2022. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37314079; PMCID: PMC10312318.
11. Wu XQ, Tan B, Du Y, Yang L, Hu TT, Ding YL, Qiu XY, Moutal A, Khanna R, Yu J, Chen Z. Glutamatergic and GABAergic neurons in the vLGN mediate the nociceptive effects of green and red light on neuropathic pain. *Neurobiol Dis*. 2023 Jul;183:106164. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106164. Epub 2023 May 20. PMID: 37217103.
12. Schumacher MA. Peripheral Neuroinflammation and Pain: How Acute Pain Becomes Chronic. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(1):6-14. doi: 10.2174/1570159X21666230808111908. PMID: 37559537.
13. Curatolo M. Central Sensitization and Pain: Pathophysiologic and Clinical Insights. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(1):15-22. doi: 10.2174/1570159X20666221012112725. PMID: 36237158.
14. Lee HH, Chen CC. Myalgia! Where does it come from? *Acta Neurol Taiwan*. 2023 Dec 30;32(4):230-239. PMID: 37967833.
15. Oh S, Kim DA. Comment on "Psychogenic coma after general anesthesia with remimazolam and remifentanil -a case report-". *Korean J*

Anesthesiol. 2023 Oct;76(5):510-511. doi: 10.4097/kja.23202. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37021437; PMCID: PMC10562077.

16. Lilly ML, Siracusa C. Skin Disease and Behavior Changes in the Cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2024 Jan;54(1):135-151. doi: 10.1016/j.cvsm.2023.09.004. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37852882.

17. Oh S, Kim DA. Comment on "Psychogenic coma after general anesthesia with remimazolam and remifentanyl -a case report-". *Korean J Anesthesiol.* 2023 Oct;76(5):510-511. doi: 10.4097/kja.23202. Epub 2023 Apr 6. PMID: 37021437; PMCID: PMC10562077.

18. Alfvén G, Andersson E. Stress and recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr.* 2023 Nov;112(11):2312-2316. doi: 10.1111/apa.16946. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37565357.

19. Tamaki K, Saito N, Tomita H. Serum 3-Hydroxybutyrate is Expected to Serve as One of the Supportive Diagnostic Markers of Persistent Idiopathic Dentoalveolar Pain (PDAP). *J Pain Res.* 2023 Nov 22;16:4005-4013. doi: 10.2147/JPR.S436034. PMID: 38026450; PMCID: PMC10676723.

20. White P, Abbey S, Angus B, Ball HA, Buchwald DS, Burness C, Carson AJ, Chalder T, Clauw DJ, Coebergh J, David AS, Dworetzky BA, Edwards MJ, Espay AJ, Etherington J, Fink P, Flottorp S, Garcin B, Garner P, Glasziou P, Hamilton W, Henningsen P, Hoeritzauer I, Husain M, Huys AML, Knoop H, Kroenke K, Lehn A, Levenson JL, Little P, Lloyd A, Madan I, van der Meer JWM, Miller A, Murphy M, Nazareth I, Perez DL, Phillips W, Reuber M, Rief W, Santhouse A, Serranova T, Sharpe M, Stanton B, Stewart DE, Stone J, Tinazzi M, Wade DT, Wessely SC, Wyller V, Zeman A. Anomalies in the review process and interpretation of the evidence in the NICE guideline for chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2023 Dec;94(12):1056-1063. doi: 10.1136/jnnp-2022-330463. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37434321.

21. Baek W, Kang M. The moderating effect of oral health on the association between exercise and frailty in patients with musculoskeletal disorders: Findings from the Korean Longitudinal Study of Aging. *Arch Gerontol Geriatr.* 2024 Feb;117:105180. doi: 10.1016/j.archger.2023.105180. Epub 2023 Sep 8. PMID: 37690257.
22. Stoltze JS, Oliveira ASC, Rasmussen J, Andersen MS. Evaluation of an Unloading Concept for Knee Osteoarthritis: A Pilot Study in a Small Patient Group. *J Biomech Eng.* 2024 Jan 1;146(1):011010. doi: 10.1115/1.4064031. PMID: 37943157.
23. Shah M, Gross K, Wang C, Kurlansky P, Krishnamoorthy S. Working Through the Pain: A Cross-Sectional Survey on Musculoskeletal Pain Among Surgeons and Residents. *J Surg Res.* 2024 Jan;293:335-340. doi: 10.1016/j.jss.2023.08.021. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37806219.
24. Kudsi SQ, Viero FT, Pereira LG, Trevisan G. Involvement of the Transient Receptor Channels in Preclinical Models of Musculoskeletal Pain. *Curr Neuropharmacol.* 2024;22(1):72-87. doi: 10.2174/1570159X21666230908094159. PMID: 37694792.
25. Mercer MA, Davis JL, McKenzie HC, Byron CR, Kelleher ME, Trager L, Cecere TE, Wilson KE, Council-Troche RM, Werre SR. Pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of acetaminophen (paracetamol) in adult horses with naturally occurring chronic lameness. *Equine Vet J.* 2024 Jan;56(1):202-214. doi: 10.1111/evj.13959. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37287331.
26. Zhang Y, Zhang C, Yi X, Wang Q, Zhang T, Li Y. Gabapentinoids for the treatment of stroke. *Neural Regen Res.* 2024 Jul 1;19(7):1509-1516. doi: 10.4103/1673-5374.387968. Epub 2023 Nov 8. PMID: 38051893.
27. Mao P, Zhang Y, Liu B, Li Y, Chang Y, Zhu M, Zhang Y, Fan B. Effect and safety profile of topical lidocaine on post-surgical neuropathic pain and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth.* 2024

Feb;92:111219. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111219. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37827033.

28. Chan PKS, Wong MCS, Chan M, Ching K, Giannelos N, Ng C. Public health impact of herpes zoster vaccination on older adults in Hong Kong. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Dec 31;19(1):2176065. doi: 10.1080/21645515.2023.2176065. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36854447; PMCID: PMC10026898.

29. Amatsu T, Tsujiguchi H, Hara A, Miyagi S, Kannon T, Suzuki K, Shimizu Y, Nguyen TTT, Pham KO, Suzuki F, Kasahara T, Nakamura M, Hayashi K, Shibata A, Ogino N, Konoshita T, Kambayashi Y, Tsuboi H, Tajima A, Nakamura H. Relationship between Alcohol Intake and Chronic Pain with Depressive Symptoms: A Cross-Sectional Analysis of the Shika Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Feb 11;19(4):2024. doi: 10.3390/ijerph19042024. PMID: 35206213; PMCID: PMC8871655.

30. Isagulyan ED, Makashova ES, Myasnikova LK, Sergeenko EV, Aslakhanova KS, Tomskiy AA, Voloshin AG, Kashcheev AA. Psychogenic (nociplastic) pain: Current state of diagnosis, treatment options, and potentials of neurosurgical management. *Prog Brain Res.* 2022;272(1):105-123. doi: 10.1016/bs.pbr.2022.03.008. Epub 2022 May 18. PMID: 35667797.

31. Naidu J, Bhattacharya P, Mendonsa JP, M M, Satish K. Multidisciplinary Management of Chronic Atypical Facial Pain of Psychogenic Origin: A Unique Case Report. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2020 Mar-Apr;13(2):196-198. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1729. PMID: 32742102; PMCID: PMC7366768.

32. Lefman SH, Prittie JE. Psychogenic stress in hospitalized veterinary patients: Causation, implications, and therapies. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio).* 2019 Mar;29(2):107-120. doi: 10.1111/vec.12821. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30861632.

33. Kandasamy G, Bettany-Saltikov J, Van Schaik P. Measurement of Three-Dimensional Back Shape of Normal Adults Using a Novel Three-Dimensional Imaging Mobile Surface Topography System (MSTS): An Intra- and Inter-Rater Reliability Study. *Healthcare (Basel)*. 2023 Dec 4;11(23):3099. doi: 10.3390/healthcare11233099. PMID: 38063667; PMCID: PMC10706066.
34. Lindegård A, Grimby-Ekman A, Wahlström J, Gustafsson E. Can biofeedback training in combination with ergonomic information reduce pain among young adult computer users with neck and upper extremity symptoms? - A randomized controlled intervention study. *Appl Ergon*. 2024 Jan;114:104155. doi: 10.1016/j.apergo.2023.104155. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37883913.
35. Estivill-Torrús G, Martínez-Padilla AB, Sánchez-Salido L, Evercooren AB, García-Díaz B. The dorsal root ganglion as a target for neurorestoration in neuropathic pain. *Neural Regen Res*. 2024 Feb;19(2):296-301. doi: 10.4103/1673-5374.374655. PMID: 37488881; PMCID: PMC10503598.
36. Zhou MY, Yao CH, Yang YJ, Li X, Yang J, Liu JH, Yu BY, Dai WL. Based on spinal central sensitization creating analgesic screening approach to excavate anti-neuropathic pain ingredients of *Corydalis yanhusuo* W.T.Wang. *J Ethnopharmacol*. 2024 Jan 30;319(Pt 1):117084. doi: 10.1016/j.jep.2023.117084. Epub 2023 Sep 2. PMID: 37666376.
37. Zeng JC, Chen YX, Li JJ, Wang XD, Xiao X, Zhang RL, Ji KS, Lu LM. Mechanism of analgesic effect of fire needle on peripheral sensitization in rats with neuropathic pain induced by chemotherapy. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2023 Nov 25;48(11):1095-1102. English, Chinese. doi: 10.13702/j.1000-0607.20221165. PMID: 37984906.
38. Arthur P, Kalvala AK, Surapaneni SK, Singh MS. Applications of Cannabinoids in Neuropathic Pain: An Updated Review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2024;41(1):1-33. doi: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2022038592. PMID: 37824417.

39. Fawoubo A, Perceau-Chambard É, Ruer M, Filbet M, Tricou C, Economos G. Methadone and neuropathic cancer pain subcomponents: a prospective cohort pilot study. *BMJ Support Palliat Care*. 2023 Dec 7;13(e2):e273-e277. doi: 10.1136/bmjspcare-2021-003220. PMID: 34620692.
40. Blair WO, Ellis MA, Fada M, Wiggins AA, Wolfe RC, Patel GP, Brockhaus KK, Droege M, Ebbitt LM, Kramer B, Likar E, Petrucci K, Shah S, Taylor J, Bingham P, Krabacher S, Moon JH, Rogoz M, Jean-Jacques E, Cleary RK, Eke R, Findley R, Parrish RH 2nd; Enhanced Recovery Comparative Pharmacotherapy Collaborative. Effect of Pharmacoprophylaxis on Postoperative Outcomes in Adult Elective Colorectal Surgery: A Multi-Center Retrospective Cohort Study within an Enhanced Recovery after Surgery Framework. *Healthcare (Basel)*. 2023 Nov 28;11(23):3060. doi: 10.3390/healthcare11233060. PMID: 38063628; PMCID: PMC10706554.
41. Micheli L, Lucarini E, Nobili S, Bartolucci G, Pallecchi M, Toti A, Ferrara V, Ciampi C, Ghelardini C, Di Cesare Mannelli L. Ultramicronized *N*-palmitoylethanolamine Contributes to Morphine Efficacy Against Neuropathic Pain: Implication of Mast Cells and Glia. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(1):88-106. doi: 10.2174/1570159X21666221128091453. PMID: 36443965.
42. Pascal MMV, Themistocleous AC, Baron R, Binder A, Bouhassira D, Crombez G, Finnerup NB, Gierthmühlen J, Granovsky Y, Groop L, Hebert HL, Jensen TS, Johnsen K, McCarthy MI, Meng W, Palmer CNA, Rice ASC, Serra J, Solà R, Yarnitsky D, Smith BH, Attal N, Bennett DLH. DOLORisk: study protocol for a multi-centre observational study to understand the risk factors and determinants of neuropathic pain. *Wellcome Open Res*. 2019 Feb 1;3:63. doi: 10.12688/wellcomeopenres.14576.2. PMID: 30756091; PMCID: PMC6364377.
43. Moore RA, Fisher E, Finn DP, Finnerup NB, Gilron I, Haroutounian S, Krane E, Rice ASC, Rowbotham M, Wallace M, Eccleston C. Cannabinoids, cannabis, and cannabis-based medicines for pain management: an overview of

systematic reviews. *Pain*. 2021 Jul 1;162 (Suppl 1) :S67-S79. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001941. PMID: 32804833.

44. Ivanovic DM, Valenzuela RB, Almagià AF, Barrera CR, Arancibia VC, Larraín CG, Silva CFA, Billeke PB, Zamorano FM, Villagrán FS, Orellana YZ, Martínez VC. Impact of anthropometric nutritional parameters on the university selection test in Chile: A multifactorial approach. *Nutrition*. 2019 Jan;57:74-83. doi: 10.1016/j.nut.2018.05.035. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30153583.

45. Arahall DR, Bull CT, Christensen H, Chuvochina M, Dedysh SN, Fournier PE, Konstantinidis KT, Parker CT, Rossello-Mora R, Ventosa A, Göker M. Judicial Opinion 128. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2023 Mar;73(3). doi: 10.1099/ijsem.0.005797. PMID: 37000638.

46. Andre A, Benichou M, Dym H. Post-Procedure Analgesic Management. *Dent Clin North Am*. 2024 Jan;68(1):213-225. doi: 10.1016/j.cden.2023.07.003. Epub 2023 Sep 15. PMID: 37951635.

47. Asbat A, Saleem F, Najm S, Iqbal J, Syed MA, Azeem M, Asbat SJ, Shoukat S. *In-vivo* anti-epileptic study of newly synthesized pregabalin derivatives based on docking studies. *Neurol Res*. 2023 Dec;45(12):1136-1143. doi: 10.1080/01616412.2023.2257440. Epub 2023 Nov 1. PMID: 37751764.

48. Andre A, Benichou M, Dym H. Post-Procedure Analgesic Management. *Dent Clin North Am*. 2024 Jan;68(1):213-225. doi: 10.1016/j.cden.2023.07.003. Epub 2023 Sep 15. PMID: 37951635.

49. Bhat C, James D, Rosenberg H. Just the facts: the role of gabapentinoids for analgesia in the emergency department. *CJEM*. 2023 Dec 3. doi: 10.1007/s43678-023-00626-8. Epub ahead of print. PMID: 38043084.

50. Al-Jedai A, Alkofide H, Almohimeed L, Alsalim L, Alruwaili A, Alissa DA, Almudaiheem H. The impact of a restricted pregabalin prescription policy on drug utilization: An observational multicenter study. *Saudi Pharm J*.

2023 Dec;31(12):101851. doi: 10.1016/j.jsps.2023.101851. Epub 2023 Oct 31. PMID: 38028223; PMCID: PMC10665920.

51. Kozaru M, Iida T, Hosohata K. A Pharmacovigilance Study of Drug-Induced Glaucoma Utilizing the Japanese Adverse Event Reporting System. *Clin Ophthalmol*. 2023 Nov 29;17:3645-3653. doi: 10.2147/OPTH.S439255. PMID: 38050555; PMCID: PMC10693769.

52. Song S, Wang Q, Qu Y, Gao W, Li D, Xu X, Yue S. Pregabalin inhibits purinergic P2Y₂ receptor and TRPV4 to suppress astrocyte activation and to relieve neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2023 Dec 5;960:176140. doi: 10.1016/j.ejphar.2023.176140. Epub 2023 Nov 2. PMID: 37925132.

53. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, Erwin PJ, Montori VM: Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):741-5. doi: 10.1210/jc.2008-1416. Epub 2008 Dec 16.

54. Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, Bouraoui K: Drug-induced hypoglycaemia: an update. *Drug Saf*. 2011 Jan 1;34(1):21-45. doi: 10.2165/11538290-000000000-00000.

55. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H: Risk of Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus on beta-Blockers. *Hypertension*. 2017 Jul;70(1):103-110. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09259. Epub 2017 May 30.

56. Medsafe New Zealand: Sotalol Safety Data Sheet

57. FDA Approved Drug Products: Nadolol Oral Tablets

58. Flaten HK, Kim HS, Campbell J, Hamilton L, Monte AA: CYP2C19 drug-drug and drug-gene interactions in ED patients. *Am J Emerg Med*. 2016 Feb;34(2):245-9. doi: 10.1016/j.ajem.2015.10.055. Epub 2015 Nov 9.

59. Mossner LD, Schmitz A, Theurillat R, Thormann W, Mevissen M: Inhibition of cytochrome P450 enzymes involved in ketamine metabolism by use of liver microsomes and specific cytochrome P450 enzymes from horses, dogs,

and humans. Am J Vet Res. 2011 Nov;72(11):1505-13. doi: 10.2460/ajvr.72.11.1505.

60. Inderal Prescribing Information

61. Altunbas G, Ercan S, Sucu M, Davutoglu V: Atrial Fibrillation Triggered By Drug-Induced Bradycardia. J Atr Fibrillation. 2016 Oct 31;9(3):1428. doi: 10.4022/jafib.1428. eCollection 2016 Oct-Nov.

SUMMARY

Susyk Viktoriia

RISK MANAGEMENT OF PREGABALIN USE IN ADULT PATIENTS

Department of of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy

Scientific supervisor: Potaskalova Viktoriia, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences

Keywords: Neuropathic pain, pregabalin, pharmaceutical care.

Introduction. Neuropathic pain occurs as a result of dysfunction or damage to the nervous system. The mechanisms of development of neuropathic pain, depending on the localization of the affected nerve structure, are divided into peripheral and central, the spectrum of diseases and pathological conditions can be the clinical basis. Pharmacotherapy of neuropathic pain is aimed at alleviating pain and improving the function of the nervous system. The use of pregabalin for the treatment of post herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and spinal cord injury has shown high efficacy.

Materials and methods. An analysis of 30 patient histories of therapeutic, neurological, and endocrinological departments was conducted. The average age of the patients was 47.3 ± 5.6 years, among them 11 men and 39 women.

Patients received pregabalin in combination with other drugs.

Results. Among the treated patients who were prescribed pregabalin, 16 people (53% of the treated patients) had type 2 diabetes, 6 patients (20% of the treated patients) had a herpes infection. 3 patients (10% of the treated patients) had sleep disorders, and 5 patients (17% of the treated patients) had anxiety Herpetic infection was detected while the patients were being treated in a hospital for another pathology.

We analyzed drug interactions in treated patients with comorbid conditions. Pregabalin has no undesirable interactions when combined with omeprazole and this proton pump inhibitor can be used to treat patients with gastric and duodenal

ulcers. As a result of the interaction of pregabalin with domperidone, there is a possible risk of prolongation of the QTc interval, which is a significant risk factor for the development of «torsades de pointes», a potentially fatal ventricular arrhythmia.

For effective and safe treatment of patients using pregabalin together with drugs of other groups, it is necessary to conduct a number of clinical and laboratory observations.

When choosing an antibacterial drug, macrolides and fluoroquinolones should not be used. Monitor the patient's condition during treatment with amoxicillin.

Patients with hypertension treated with pregabalin should adjust the doses of antihypertensive drugs and monitor the ECG. Pregabalin should not be used with drugs that prolong the QTc interval.

Conclusions. In adult patients, pregabalin was used in the treatment of diabetic neuropathy (53% of cases), herpetic ganglionitis (20% of cases), anxiety (17% of cases) and sleep disorders (10% of cases). The risk of developing hypoglycemia (53% of cases), bradycardia (47% of cases), prolongation of the QTc interval (53% of cases) was found among unwanted drug interactions.