

КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТ И ПОНОСИМОСТ С КОМБИНАЦИЯ FLURBIPROFEN И PREGABALIN ПРИ ПАЦИЕНТИ С БОЛКИ В ШИЯТА/КРЪСТА

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА ЕФЕКТ И
ПОНОСИМОСТ С КОМБИНАЦИЯ
FLURBIPROFEN И PREGABALIN ПРИ
ПАЦИЕНТИ С БОЛКИ В ШИЯТА/КРЪСТА

*Д. Богданова, П. Илиева, В. Тодоров,
И. Миланов*

*МБАЛНП „Св. Наум“, Клиника по
невродегенеративни и периферно-нервни
заболявания
Медицински университет – София*

Въведение: Болката в гърба, е един от най-честите поводи за посещение при невролог и водеща причина за нарушена дневна активност в млада възраст. Острата болка обикновено е ноцицептивна. При част от пациентите с подостра или хронична болка, особено при наличие и на радикулопатия, въпреки разнообразието от медикаменти, повлияването е недостатъчно. В такива случаи говорим за смесена болка, при която има и ноцицептивни, и невропатични компоненти. Лечението в такива случаи е комбинирано – с медикаменти, повлияващи различни патогенетични механизми на болката.

Целта на настоящото клинично проучване е да се оцени ефект и поносимост на комбинираното лечение с flurbiprofen и pregabalin, при болни с подостра/хронична болка в шията или кръста и радикулопатия.

Контингент и методи: Включени са общо 32 пациенти с остра болка в шията/кръста и 27 пациенти с подостра/хронична болка в шията/кръста. При пациентите с остра болка без радикулопатия е проведено лечение с flurbiprofen, при тези с подостра/хронична болка и с данни за радикулопатия - с комбинация от flurbiprofen и pregabalin. Продължителността на лечението с flurbiprofen и било 5 дни, а с pregabalin – 30 дни.

Резултати: При всички пациенти, завършили проучването, беше отчетена редукция на спонтанната болка в

ABSTRACT

CLINICAL STUDY OF THE EFFICACY AND
SAFETY WITH COMBINATION
FLURBIPROFEN AND PREGABALIN IN
PATIENTS WITH NECK/LOW BACK PAIN

*D. Bogdanova, P. Ilieva, V. Todorov,
I. Milanov*

*MBALNP „St. Naum“,
Medical University – Sofia*

Introduction: Back pain is one of the most common reasons for visiting a neurologist and the leading cause of impaired daily activity at a young age. Acute pain is usually nociceptive. In some patients with subacute or chronic back (cervical or low back) pain, especially in the presence of radiculopathy, despite the variety of drugs, the response is insufficient. The pain in such patients is mixed pain, with both nociceptive and neuropathic pain components. The approach in mixed pain is multimodal – with drugs that affect different pain mechanisms.

Objective: The aim of the present clinical study is to evaluate the efficacy and tolerability of multimodal approach with combination flurbiprofen and pregabalin in patients with subacute/chronic cervical or low back pain and radiculopathy.

Contingent and methods: A total of 32 patients with acute cervical/low back pain and 27 patients with subacute /chronic pain were included. The patients with acute pain without radiculopathy were treated with flurbiprofen. The patients with subacute/chronic pain and evidence of radiculopathy – with combination flurbiprofen and pregabalin. The duration of treatment with flurbiprofen was 5 days, and with pregabalin – 30 days.

Results: Reduction of spontaneous cervical/low back pain was reported in all patients who completed the study. Most patients reported more than a 50% reduction in pain. The treat-

шията/кръста при покой и движение. Повечето от пациентите съобщиха за повече от 50% намаление на болката. Лечението е свързано с добър ефект и добра поносимост.

Обсъждане: В заключение, проведеното клинично проучване показва предимствата на мултимодалния терапевтичен подход, при който лечението зависи от конкретния тип болка: НСПВС за ноцицептивна болка, и комбинация от двете за смесена болка. В частност, резултатите показват добър ефект и поносимост от комбинацията flurbiprofen и pregabalin.

Ключови думи: болка в шията/кръста, смесена болка, комбинирано лечение.

ВЪВЕДЕНИЕ:

Съгласно класификация на International Association for the Study of Pain (IASP), болката бива невропатна, ноципластична и ноцицептивна (1, 2, 7). Невропатната болка изисква лезия или заболяване, което отговаря на установени неврологични диагностични критерии. Ноципластична е болката, която възниква от променена ноцицептивна функция. Ноцицептивна е болката, която възниква при интактна соматосензорна система (6, 7). Все по-често в литературата се споменава терминът „смесена болка“, въпреки че той не е дефиниран и не се появява в таксономията на IASP (1, 2, 6, 7).

Смесената болка има ноцицептивни, невропатни и ноципластични болкови компоненти в различни комбинации, които могат да се появят едновременно или последователно (6). Диагнозата е клинична, с припокриване на ноцицептивни и невропатни симптоми. Тази болка е свързана с повече съпътстващи заболявания (нарушен сън, депресия, тревожност) и по-лошо качество на живот (6). Примери за смесена болка са ишиас, болка в кръста и шията, фибромиалгия, първични главоболия и други (2, 6). Смесената болка има напълно независим патофизиологичен механизъм (или механизми), а оттук и лечението е с комбинация от средства, насочени към тези различни механизми (6).

Целта на настоящото клинично наблюдение е да се оцени ефект и поносимост на комбинираното

ment is associated with good effect and good tolerability.

Discussion: In conclusion, the results of our clinical study show the advantages of a multimodal therapeutic approach, in which treatment depends on the specific type of pain: NSAIDs for nociceptive pain, and a combination of both for mixed pain. In particular, the results show a good efficacy and tolerability of the combination of flurbiprofen and pregabalin.

Key words: back pain, mixed pain, multimodal therapy

лечение с flurbiprofen (Myprofen) и pregabalin (Pregabalin), при пациенти със смесена болка – остра/подостра/хронична болка в кръста.

КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ:

Клиничното наблюдение е извършено в Клиника по невродегенеративни и периферно-нервни заболявания на МБАЛНП „Св. Наум“. Включва две групи пациенти: с остра болка в шията или кръста и с пациенти с подостра/хронична болка в шията/кръста. Болката е била с различна етиология – вследствие на дискова херния или протрузия, дегенеративни или възпалителни промени на гръбначния стълб или без ясна етиология. При всички пациенти е проведена електроневрография (ЕНГ) на долни крайници – при групата с остра болка без данни за радикулопатия, а в групата с подостра/хронична болка – с данни за радикулопатия.

В групата пациенти с остра болка са включени общо 32 пациенти, 20 жени и 12 мъже, на средна възраст – $42,2 \pm 19,7$ години (22,5 – 61,9). Приложена е монотерапия с Myprofen 100 mg два пъти дневно по една таблетка. За протекция на стомашната лигавица пациентите са приемали селективен инхибитор на протонната помпа pantoprazole (Pulcet 20 mg), по една таблетка дневно. Продължителност на лечението и с двата медикамента – 5 дни. Пациентите са оценявани на ден 1 (V1) и ден 5 (V2).

В групата пациенти с подостра/хронична

болка са включени общо 27 пациенти, 18 жени и 9 мъже, на средна възраст – $40,0 \pm 20,5$ години (19,5 – 60,5). Изключени са 5 пациенти поради неповлияване на болката и нужда от допълнително лечение с кортикостероиди и НСПВС, както и 2 пациенти поради периферни отоци и замаяност. Използван е комбиниран подход: в началото на лечението в продължение на 5 дни, всеки е приемал flurbiprofen (Myprofen) 100mg два пъти дневно по една таблетка, и една таблетка дневно pantoprazole (Pulcet) 20 mg. След това, в продължение на 1 месец (30 дни) са приемали, след кратко титриране, pregabalin (Pregabalin) три пъти дневно по 75 mg (или по преценка 2 x 150 mg). Пациентите в тази група са оценявани на ден 1 (V1), ден 5 (V2) и ден 30 (V3).

Използвани са следните скали:

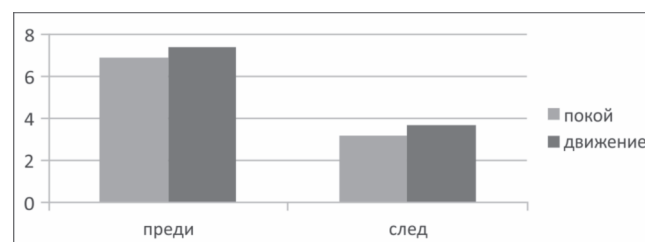
Спонтанната болка и болката при движение, съответно в шията или в кръста, са оценявани по цифрова Visual Analogous Scale. При пациентите с остра болка е измервано е разстоянието пръсти – под (cm), за оценка на намалената подвижност в гърба поради болката. Приложена е психометрична пет-степенна скала (отлична, добра, задоволителна, незадоволителна и лоша) за оценка на ефект и поносимост – направена е самооценка от болния и оценка от лекаря. Тревожност е оценявана по скала за тревожност на Zung (16), в групата с подостра/хронична болка.

РЕЗУЛТАТИ:

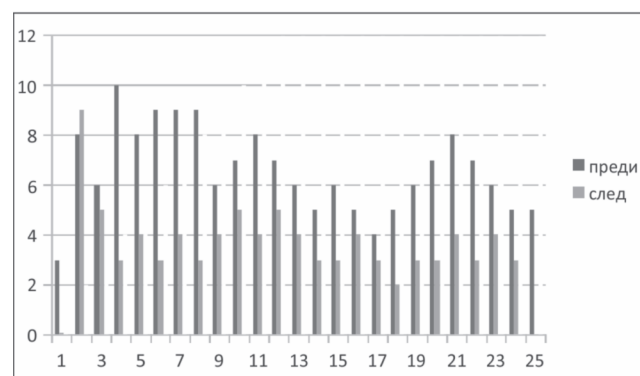
Резултати при групата с остра болка в кръста. Двадесет и пет (25) пациенти са завършили проучването. Изключени са общо 7 пациенти - 5 поради неповлияване на болката и нужда от допълнително лечение с кортикостероиди и pregabalin, както и двама поради гастроинтестинални странични ефекти - болка в епигастриума.

При всички пациенти, завършили проучването, беше отчетена редукция на спонтанната болка в кръста при покой и движение (Фигура 1). Повечето от пациентите (15 болни или 60%) съобщиха за по-

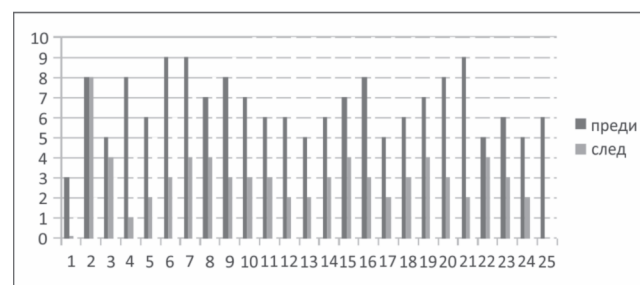
вече от 50% намаление на болката (Фигура 1). Увеличава се разстоянието пръсти - под след лечението (Фигура 2).



А.

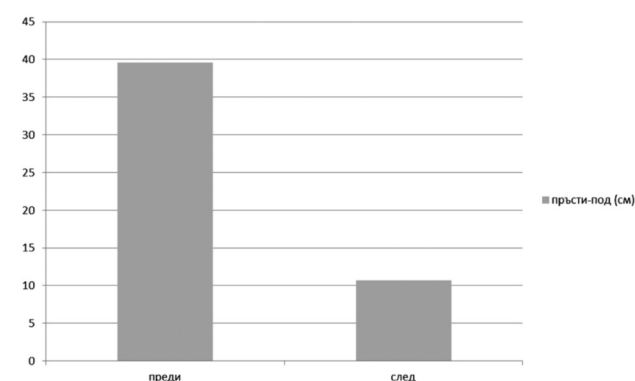


Б.



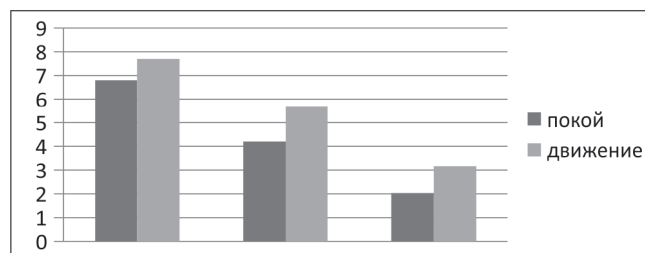
В.

Фигура 1. Интензитет на болката по VAS преди и след лечение, при пациенти с остра болка в шията или в кръста. А – общо за групата, Б – индивидуално за всеки пациент при движение, В – индивидуално за всеки пациент при покой.

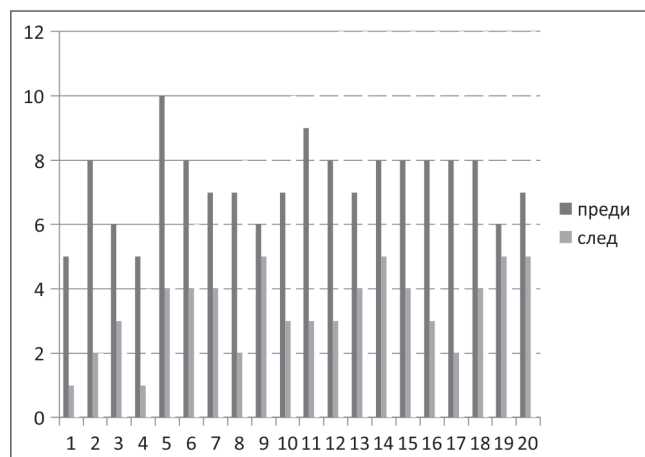


Фигура 2. Разстояние пръсти – под (cm), преди и след лечението.

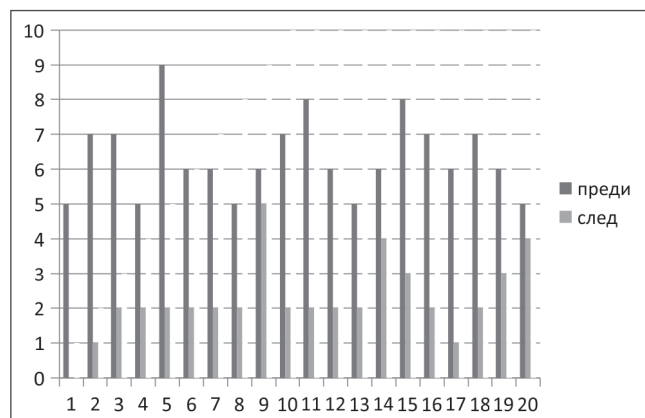
Резултати при групата с подостра/хронична болка в кръста. Двадесет (20) пациенти са завършили проучването. Изключени са общо 7 пациенти – 5 поради неповлияване на болката и нужда от допълнително лечение с кортикостероиди или НСПВС, както и 2 пациенти поради периферни отоци и замаяност.



А.



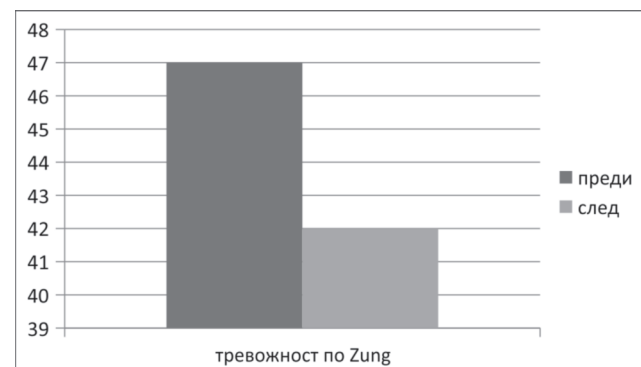
Б.



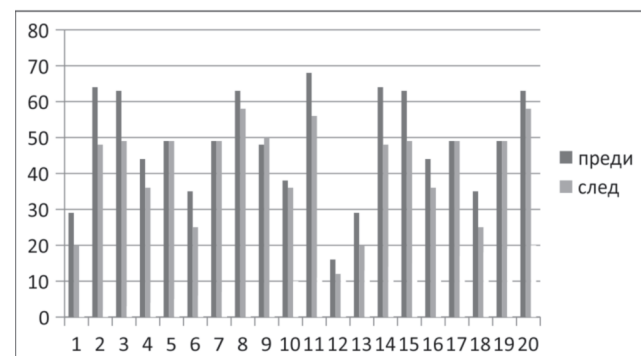
В.

Фигура 3. Интензитет на болката по VAS преди и след лечение, при пациенти с подостра/хронична болка в шията или в кръста. А – общо за групата, Б – индивидуално за всеки пациент при движение, В – индивидуално за всеки пациент при покой.

При всички пациенти, завършили проучването, беше отчетена редукция на спонтанната болка в кръста при покой и движение (Фигура 3). Повечето от пациентите (16 болни или 80%) съобщиха за повече от 50% намаление на болката на последната визита, на ден 30 (Фигура 3).



А.



Б.

Фигура 4. Скала на Zung за тревожност преди и след лечение, при пациенти с подостра/хронична болка. А – общо за групата, Б – индивидуално за всеки пациент.

*интерпретация – 20-44 норма, 45-59 лека до умерена, 60-74 тежка, 75-80 извънредна тревожност.

Скалата за тревожност показва намаление на тревожността преди и на 30 ден след комбинираното лечение с flurbiprofen и pregabalin (Фигура 4).

Психометричните скали за ефект и поносимост за приложени накрая общо за двете групи. Отчетоха се добър ефект и добра поносимост при всички болни (Табл. 1 и 2). Отлична оценка беше дадена от 2 пациенти за поносимост и от 2 пациенти за ефект.

Таблица 1. Психометрична скала за оценка на ефект от лечението, общо за двете групи.

	отлична	добра	задоволителна	незадоволителна	лоша
Самооценка	4	33	6	2	1
Оценка от лекаря		32	10	2	1

Таблица 2. Психометрична скала за оценка на поносимост на лечението, общо за двете групи.

	отлична	добра	задоволителна	незадоволителна	лоша
Самооценка	8	27	4	2	2
Оценка от лекаря	3	27	8	4	3

Пациентите са съобщили и за *странични ефекти*, които не са довели до спиране на лечението: в групата с остра болка, по време на 5 дневното лечение – метален вкус в устата, гадене, болки в корема; в групата с подостра/хронична болка – сънливост и замаяност, които са най-силни в първите 1-2 седмици и преминават, за около 10 дни.

Необходими са допълнителни двойно-слепи, рандомизирани проучвания за потвърждение на получените данни.

ОБСЪЖДАНЕ:

Съгласно Националния консенсус за лечение на неврологично обусловени болки, при ноцицептивна болка, както е обикновено при острата болка, първи медикаменти на избор са нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) (1). Невропатната болка, която най-често е и хронична, се повлиява от две основни групи медикаменти: антидепресанти и антиконвулсанти (1, 2). При смесената болка е уместен мултимодален подход, с използване на медикаменти, повлияващи различните компоненти на болката (6).

При нашите пациенти с остра болка в кръста, при която по клинична преценка преобладава ноци-

цептивната болка, е проведено лечение с класическо НСПВС – flurbiprofen (Myprofen). Той има мощен и дозо-зависим аналгетичен ефект, инхибира COX-1 и COX-2, и е структурно подобен е на ibuprofen, naproxen, ketoprofen (3). Безопасността и гастроинтестиналната му поносимост са по-добри от aspirin и indomethacin (12). Аналгетичният ефект flurbiprofen 200 mg дневно е съизмерим с този на ibuprofen 1600 mg (11), naproxen 750 mg и indomethacin 150 mg (12), Diclofenac Sodium-SR 100 mg (5). Използването му като дермален пластир е свързано с драматично подобрение в перкутанната абсорбция и ефект върху болката (15).

В проведеното от нас проучване при остра болка в шията или кръста flurbiprofen показва добър ефект при много добра поносимост (Фигура 1, Таблици 1 и 2). Регистрирани бяха странични ефекти – болки в епигастриума, метален вкус в устата, гадене, болки в корема. Затова, както е и при други НСПВС, медикаментът се препоръчва за краткотрайна употреба, между 5-10 дни, и при комбиниране с гастропротектор и спазване на противопоказанията. Увеличи се разстоянието пръсти – под след лечението, което интерпретираме като подобрение на ограничената подвижност в кръста поради болка (Фигура 2).

Pregabalin (Pregabin) е антиепилептичен медикамент, свързва се с голям афинитет с $\alpha 2\delta$ субединицата на волтаж-зависимите Ca^{++} канали в невроните. Това води до намалено освобождаване на невротрансмитери, намалена свръхвъзбудимост на гръбначния мозък и супраспинална активация на норадренергичната низходяща инхибиция (4, 14). Има линейна фармакокинетика, незначителен чернодробен метаболизъм (само 2%), не се свързва с плазмените протеини и се екскретира предимно непроменен през бъбреците. Пероралната му бионаличност е $\geq 90\%$, независимо от дозата. Минимално участва във фармакокинетични взаимодействия и може да бъде приеман с перорални контрацептиви,

диуретици, перорални антидиабетни средства, инсулин. Основни странични реакции са сънливост, замаяност, периферни отоци, увеличаване на телесно тегло, сухота в устата, констипация, замъгляване на зрението, еуфория (4, 14).

Pregabalin намалява ефективно болката, има добра поносимост и повлиява придружаващите симптоми – сън и тревожност. Повлиява ноцицептивните, емоционалните и когнитивните аспекти на ноцицептивната болка (8). Показал е добър ефект и поносимост при пациенти с хронична радикулопатия и невропатна болка (4, 9, 10, 13). Така е и в нашето проучване при пациенти с подостра/хронична болка, които приемаха Pregabalin в продължение на 30 дни, след първоначалното лечение с flurbiprofen за 5 дни – интензитетът на болката намалява (Фигура 3). Намаля и тревожността, която често съпътства невропатната и смесената болка (Фигура 4). Бяха регистрирани странични ефекти - периферни отоци, сънливост и замаяност, които са най-силни в първите 1-2 седмици и преминават, за около 10 дни. Като се има предвид, че медикаментът е за хронично лечение, това не е проблем, особено при постепенно титриране на дозата. Нашите пациенти отчетоха добър ефект и поносимост и от комбинираното лечение (Таблицы 1 и 2).

В заключение, проведеното клинично наблюдение показва предимствата на мултимодалния терапевтичен подход, при който лечението зависи от конкретния тип болка: НСПВС за ноцицептивна болка, антиепилептични (или антидепресанти) за невропатна болка и комбинация от двете за смесена болка. Съчетаването на медикаменти с различно патогенетично действие има адитивен ефект: повлияване на възпалението, инхибиране на болката в по-високите центрове в ЦНС и засилване на десцендентната инхибиция към задния рог (6).

Адрес за кореспонденция:

*Доц. д-р Д. Богданова,
МБАЛНП „Св. Наум“,
ул. „Д-р Любен Русев“ № 1, 1113, София, България
e-mail: dessislava_bogdanova@abv.bg*

Address for correspondence:

*Assoc. Prof. Dr. D. Bogdanova,
1, Dr. Lyuben Rusev Str., 1113, Sofia, Bulgaria
e-mail: dessislava_bogdanova@abv.bg*

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на неврологично обусловените болки. *Cephalgia*, 2015, 17, suppl. 1, 65 стр.
2. Миланов, И. Класификация на болката. В: Болка, второ преработено издание, Стено, Варна, 2020, 88-90.
3. Brooks, C.D., Linet, O.I., Schellenberg, D., Turner, L.F., Defesche, C.L., Teoh, K.W., Johnson, J.H., Assenzo, J.R. Clinical safety of flurbiprofen. *J. Clin. Pharmacol.*, 1990, 30, 4, 342-351.
4. Baron, R., Freynhagen, R., Tolle, T.R., Cloutier, C., Leon, T., Murphy, T.K., et al. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain*, 2010, 150, 3, 420-427.
5. Bellamy, N., Bensen, W.G., Ford, P.M., Huang, S.H., Lang, J.-Y. Double-blind randomized controlled trial of Flurbiprofen-SR (ANSAID-SR®) and Diclofenac Sodium-SR (Voltaren-SR) in the treatment of osteoarthritis. *Clinical and Investigative Medicine*, 1992, 15, 5, 427-433.
6. Freynhagen, R., Parada, H. A., Calderon-Ospina, C. A., Chen, J., Rakhmawati Emril, D., Fernández-Villacorta, F. J., Franco, H., Ho, K. Y., Lara-Solares, A., Li, C. C., Mimenza Alvarado, A., Nimmaanrat, S., Dolma Santos, M., Ciampi de Andrade, D. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Current medical research and opinion*, 2019, 35, 6, 1011-1018.
7. IASP Terminology. Washington DC, USA: International Association for the Study of Pain, c 2018.
8. La Porta, C., Lara-Mayorga, I.M., Negrete, R., Maldonado, R. Effects of pregabalin on the nociceptive, emotional and cognitive manifestations of neuropathic pain in mice. *Eur. J. Pain*, 2016, 20, 9, 1454-1466.
9. Lo, Y., Cheong, P.W., George, J.M., Tan, S.B., Yue, W.M., Guo, C.M., et al. Pregabalin and Radicular Pain Study (PARPS) for Cervical Spondylosis in a Multiracial Asian Population. *J. Clin. Med. Res.*, 2014, 6, 1, 66-71.
10. Malik, K.M., Nelson, A.M., Avram, M.J., Robak, S.L., Benzon, H.T. Efficacy of Pregabalin in the Treatment of Radicular Pain: Results of a Controlled Trial. *Anesth Pain Med.*, 2015, 22, 5, 4, e 28110.
11. Mena, H. R., Ehrlich, G. E., Giansiracusa, J., Ward, J., Gray, J. Response of osteoarthritis to ibuprofen or flurbiprofen. *The Journal of international medical research*, 1976, 4, 3, 152-157.
12. Richy, F., Rabenda, V., Mawet, A., Reginster, J. Y. Flurbiprofen in the symptomatic management of rheumatoid arthritis: a valuable

- alternative. *International journal of clinical practice*, 2007, 61, 8, 1396-1406.
13. Saldaña, M.T., Navarro, A., Pérez, C., Masramón, X., Rejas, J. Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings. *Rheumatol Int.*, 2009, 30, 8, 1005-1015.
14. Toelle, T., Varvara, R., Nimour, M., Emir, B., Brasser, M. Pregabalin in Neuropathic Pain Related to DPN, Cancer and Back Pain: Analysis of a 6-Week Observational Study. *The Open Pain Journal*, 2012, 5, 1-11.
15. Yataba, I., Otsuka, N., Matsushita, I., Matsumoto, H., Hoshino, Y. The efficacy and safety of S-flurbiprofen plaster in the treatment of knee osteoarthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *J. Pain Res.*, 2017, 10, 867-880.
16. Zung, W.W. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics*, 1971, 12, 6, 371-379.