

Efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis nyeri pada pasien dengan *central post-stroke pain (CPSP)*: Studi tinjauan sistematis

Efficacy of pregabalin for clinical improvement of pain in central post-stroke pain patients: A Systematic Review

Mirza Taftazani*, Yudiyanta**

*KSM Saraf, RSI At-Tin Husada Ngawi

**Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta/ RSUP Dr Sardjito

ABSTRACT

Keywords:

central post-stroke pain, pregabalin, efficacy, systematic review

Central post-stroke pain (CPSP) is defined as a condition of central neuropathic pain associated with post-stroke, characterized by pain and sensory disturbance, where the causes of nociceptive, psychogenic, or peripheral pain have been excluded. Pregabalin is a therapeutic choice for patients with CPSP. Pregabalin has a fairly good safety and tolerance as an antiepileptic drug. However, it also shows efficacy in several neuropathic pain conditions caused by CPSP.

This study aims to provide evidence of a systematic study of the efficacy of pregabalin on the clinical improvement of pain in patients with CPSP.

The systematic review was carried out through a literature search from 2014-2019 using PRISMA reporting guidelines. Search articles through Scopus, ScienceDirect, Cochrane, MEDLINE, and Pubmed. The selection and assessment of the article were carried out by pain consultant and cerebrovascular consultants.

Out of 101 journals, only 3 journals were selected that fit the inclusion and exclusion criteria which were then assessed. All three journals show significant clinical improvement of pain in patients with CPSP. The assessment of the three journals based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), stated that pregabalin recommendations has a low to very low efficacy quality in the clinical improvement of pain in patients with CPSP.

Pregabalin has potential efficacy for clinical improvement of pain in CPSP patients. Based on recommendations GRADE pregabalin has low to very low efficacy for clinical improvement of pain in patients with CPSP.

ABSTRAK

Kata kunci:

central post-stroke pain, pregabalin, efikasi, tinjauan sistematis

Central post-stroke pain (CPSP) didefinisikan sebagai kondisi nyeri neuropati sentral yang berkaitan dengan pascastroke, dikarakteristikkan dengan nyeri dan gangguan sensorik, di mana penyebab nyeri nosisepsi, psikogenik, ataupun perifer sudah disingkirkan. Pregabalin merupakan salah satu pilihan terapi pasien dengan CPSP. Pregabalin memiliki keamanan dan toleransi sebagai obat antiepilepsi yang cukup baik, tetapi juga mampu menunjukkan efikasi pada beberapa kondisi nyeri neuropati yang disebabkan oleh CPSP.

Artikel ini bertujuan memberikan bukti kajian sistematis mengenai efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP.

Tinjauan sistematis dilakukan melalui penelusuran kepustakaan dari tahun 2014-2019 menggunakan pedoman pelaporan PRISMA. Penelusuran artikel melalui Scopus, ScienceDirect, Cochrane, MEDLINE, dan Pubmed. Seleksi dan penilaian artikel dilakukan oleh ahli konsultan nyeri dan serebrovaskular.

Dari 101 jurnal, hanya 3 jurnal yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang kemudian dilakukan penilaian. Ketiga jurnal menunjukkan perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP yang signifikan. Penilaian ketiga jurnal berdasarkan rekomendasi Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) menyatakan bahwa pregabalin memiliki kualitas efikasi rendah hingga sangat rendah terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP.

Pregabalin memiliki potensi efikasi terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP, berdasarkan rekomendasi GRADE pregabalin memiliki efikasi yang rendah hingga sangat rendah terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP.

Correspondence: mirza.taftazani@gmail.com

PENDAHULUAN

Stroke adalah penyebab utama kematian dan kecacatan di banyak negara. Pada tahun 2013 didapatkan data bahwa secara global terdapat hampir 25,7 juta penderita stroke, 6,5 juta kematian akibat stroke, 113 juta mengalami kecacatan karena stroke, dan 10,3 juta kasus stroke baru. Nyeri merupakan komplikasi tertinggi pada pascastroke. Nyeri pascastroke adalah nyeri yang terjadi setelah serangan stroke dan mempunyai karakteristik tertentu. Terdapat beberapa keluhan nyeri pascastroke, yaitu nyeri sentral pascastroke, nyeri bahu pada sisi lemah anggota gerak atau nyeri yang berhubungan dengan komplikasi stroke. Nyeri pascastroke dapat terjadi baik neuropati ataupun nosiseptik.

Central post-stroke pain (CPSP) didefinisikan sebagai kondisi nyeri neuropati sentral yang berkaitan dengan pasca-troke, dikarakteristikan dengan nyeri dan gangguan sensorik, setelah penyebab nyeri nosisepsi, psikogenik, ataupun perifer sudah disingkirkan. Insidensi dan prevalensi kejadian CPSP telah dilaporkan sebesar 7,3-8% secara keseluruhan, dan sebesar 8-14% terhadap pasien pascastroke. CPSP juga berdampak terhadap kejadian nyeri neuropati sentral yang bersifat kronis, sehingga secara langsung CPSP memiliki potensi terhadap perburukan kualitas hidup dan meningkatnya beban pembiayaan.

Pregabalin merupakan salah satu pilihan terapi pasien dengan CPSP. Pregabalin berikatan dengan subunit $\alpha 2-\delta$ pada blok kanal kalsium untuk memodulasi pelepasan berbagai macam neurotransmitter yang berpengaruh terhadap jalur nyeri. Pregabalin memiliki keamanan dan toleransi obat antiepilepsi yang cukup baik, mampu menunjukkan efikasi pada beberapa kondisi nyeri neuropati yang disebabkan oleh CPSP.

Kajian pustaka sistematis ini bertujuan untuk memberikan bukti kajian sistematis mengenai efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP.

METODE

Pelacakan kepustakaan dilakukan dengan sistematis menggunakan kata kunci berdasarkan PICO yaitu:

1. *Participant: central post-stroke pain or central poststroke pain or central post stroke pain patient*
2. *Intervention: pregabalin*
3. *Comparison: none*
4. *Outcome: efficacy or efficacious*

Pokok bahasan dikhususkan pada efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis pasien dengan CPSP yang dikaji melalui analisis kepustakaan secara sistematis. Diawali dengan pencarian jurnal menggunakan 5 penerbit, yaitu; Scopus, ScienceDirect, Cochrane,

MEDLINE, dan Pubmed. Tahap selanjutnya adalah menggunakan diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) 2009 untuk mendapatkan jurnal yang layak dilakukan tinjauan sistematis. Kriteria terpakai pada tinjauan pustaka sistematis ini adalah; (1) semua artikel mengenai efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis pasien CPSP tahun 2014-2019, (2) naskah lengkap dan berbahasa Inggris, (3) penelitian pada hewan tidak diikutsertakan, dan (4) dapat diakses penuh. Kemudian artikel-artikel yang terpilih dilakukan penilaian risiko bias dan penilaian artikel menggunakan *critical appraisal of therapy studies* berdasarkan Centre for Evidence-Based Medicine.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 101 artikel yang sesuai dengan kata kunci yang digunakan, 70 artikel dieksklusi karena duplikasi judul dan abstrak, lalu dieksklusi lagi sebesar 67 artikel berdasarkan artikel tidak lengkap dan bukan bahasa Inggris. Terdapat 3 studi yang masuk dalam kajian sistematis ini.

Penilaian risiko bias pada tiap jurnal dilakukan dengan menggunakan *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. Terdapat beberapa bias yaitu *selection bias* terdiri dari: *random sequence generation and allocation concealment, performance bias (blinding participants and personnel), detection bias (blinding of outcome assessment), attrition bias (incomplete outcome data), reporting bias (selective reporting), dan other source of bias*.¹

1. *Random sequence generation*

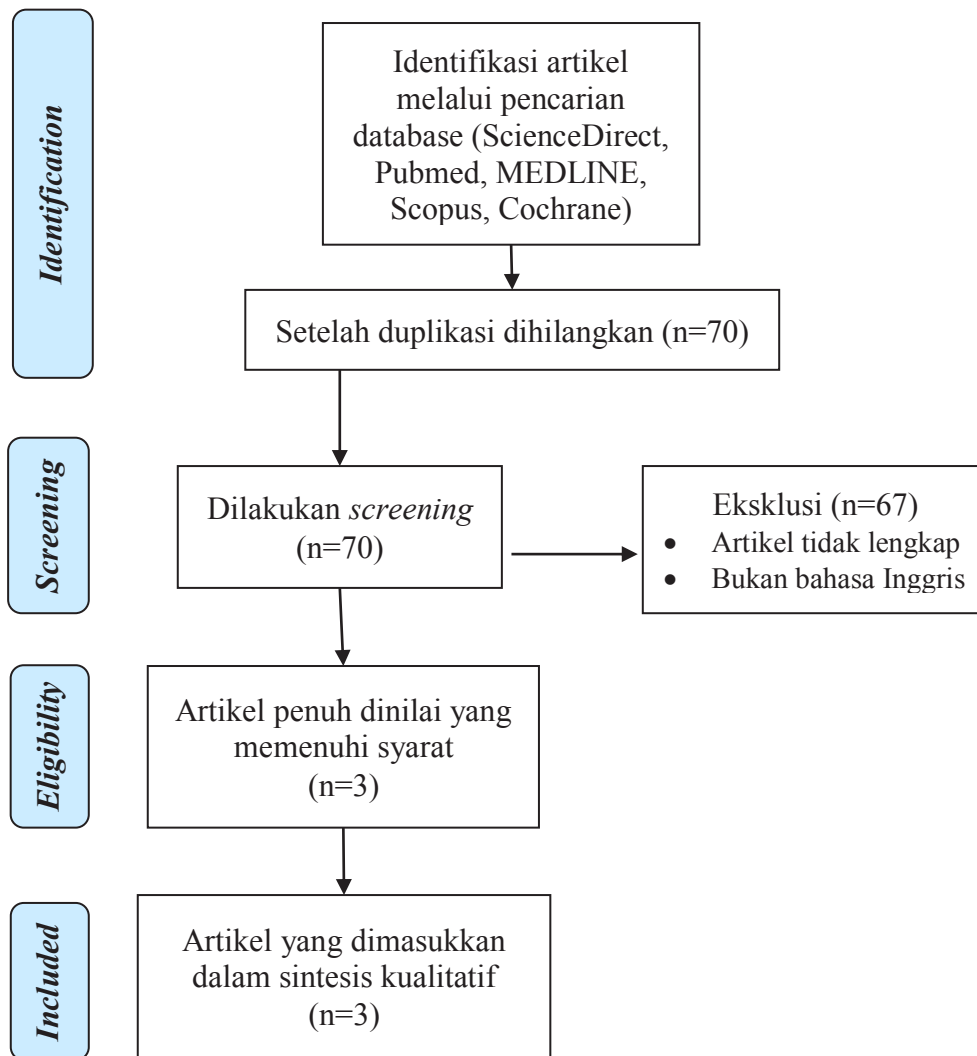
Studi Kalita *et al.*⁹ menyebutkan randomisasi berbasis komputer, sehingga pada studi ini dinilai sebagai risiko bias rendah. Hal ini berbeda dengan studi Rahajeng *et al.*¹¹ dan Onouchi *et al.*¹² tidak dilakukan randomisasi, sehingga pada kedua studi ini dinilai sebagai risiko bias tinggi.

2. *Allocation concealment*

Studi Kalita *et al.*,⁹ Rahajeng *et al.*,¹¹ dan Onouchi *et al.*,¹² alokasi subjek dan pemeriksa tersamar tidak dilakukan, sehingga dinilai sebagai risiko bias tinggi.

3. *Blinding of participants and personels*

Risiko bias *performance* ini dinilai rendah apabila dilakukan penyamaran terhadap partisipan maupun personel (tidak mungkin metode pembutaan tersebut rusak) atau tidak dilakukan *blinding/incomplete blinding*, tetapi luaran yang diinginkan tidak mungkin terpengaruh. Pada studi Kalita *et al.*⁹ memiliki risiko bias rendah, sedangkan pada studi Rahajeng *et al.*¹¹ dan Onouchi *et al.*¹² memiliki risiko bias tinggi.



Gambar 1. Diagram alur PRISMA 2009

4. *Blinding of outcome assessment*

Risiko bias deteksi dinilai rendah apabila subjek yang memberikan penilaian mengenai luaran intervensi tersebut diseleksi menggunakan samaran atau tidak tersamar, tetapi pengukuran luaran yang diinginkan tidak mungkin rusak/terpengaruh. Pada studi Kalita *et al.*⁹ memiliki risiko bias rendah, sedangkan pada studi Rahajeng *et al.*¹¹ dan Onouchi *et al.*¹² memiliki risiko bias tinggi.

5. *Incomplete outcome data*

Pada penelitian Kalita *et al.*⁹ terdapat 3 pasien yang tidak melanjutkan penelitian dikarenakan adanya ruam kulit. Pada penelitian Rahajeng *et al.*¹¹ dan Onouchi *et al.*¹² tidak terdapat pasien yang mengundurkan diri. Karena ketiga studi mampu menunjukkan alasan yang jelas mengenai alasan mundur, maka ketiga studi tersebut dinilai sebagai risiko bias rendah.

6. *Selective reporting*

Pada penelitian Rahajeng *et al.*¹¹ tidak menyertakan registrasi protokol penelitian pada artikelnya, sehingga dinilai sebagai risiko bias tidak jelas. Pada penelitian Kalita *et al.*⁹ dan Onouchi *et al.*¹² disertakan registrasi protokol penelitian, sehingga dinilai sebagai risiko bias rendah

7. *Other sources of bias*

Kami tidak mengidentifikasi sumber bias lainnya. Sehingga semua studi dinilai sebagai risiko bias rendah.

Kajian sistematik ini mengidentifikasi 3 studi dengan total sampel 151 pasien dengan CPSP. Oleh karena terdapat variasi klinis dan metodologi, metaanalisis tidak dapat dilakukan pada kajian ini. Secara umum 3 studi yang menilai efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis nyeri pada pasien dengan CPSP menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang positif pemberian pregabalin

Tabel 1. Karakteristik masing-masing artikel

No.	Peneliti	Tujuan Penelitian	Jumlah Sampel	Metode/ Tempat	Alat Ukur	Demografik	Kesimpulan	Kualitas studi (OCEBM)
1	Rahajeng <i>et al</i> , 2018 ¹¹	Mengetahui efek pregabalin pada pasien dengan CPSP.	36	<i>Prospective, multicentre, observational study/</i> Yogyakarta, Indonesia	- BPI-sf <u>Luaran Primer:</u> <i>Pain intensity</i> <u>Luaran sekunder:</u> <i>Quality of life</i>	Terapi Pregabalin: - L:P = 21:15 - Usia: 40-76 tahun (57,11±7,51 tahun) Keluar dari penelitian: 0	- Pregabalin aman dan efektif dalam menurunkan keparahan nyeri dan memperbaiki kualitas hidup pada pasien CPSP di Indonesia.	2
2	Kalita <i>et al</i> , 2017 ⁹	Mengevaluasi keamanan dan efikasi dari pregabalin dan lamotrigin pada pasien dengan CPSP.	30	<i>Single-centre randomized controlled open-labelled study with crossover design /</i> India	<u>Luaran Primer:</u> - VAS <u>Luaran Sekunder:</u> - HADS - <i>Dynamic mechanical allodynia</i> - <i>Static mechanical allodynia</i> - <i>Cold allodynia</i> - <i>Cold hyperalgesia</i>	Tahap 1: Terapi pregabalin: - L:P = 12:3 - Usia: 53,7±11,6 tahun Terapi lamotrigine: - L:P = 14:1 - Usia: 53,9±10,4 Tahap 2: Terapi pregabalin: - L:P = 14:1 - Usia: 53,9±10,4 Terapi lamotrigin: - L:P = 12:3 - Usia: 53,7±11,6 tahun Keluar dari penelitian: 3	- Pregabalin dan lamotrigin memiliki efikasi yang baik untuk pasien dengan CPSP. - Pregabalin memiliki keamanan dan tolerabilitas yang lebih baik dibandingkan dengan lamotrigin.	2
3	Onouchi <i>et al</i> , 2014 ¹²	Untuk mengetahui efikasi, keamanan dan tolerabilitas jangka panjang pada pregabalin pada pasien dengan nyeri neuropati sentral.	60	<i>Open label trial, multicentre /</i> Jepang	<u>Luaran Primer:</u> - VAS <u>Luaran Sekunder:</u> - SF-MPQ - mBPI	Terapi pregabalin: - L:P= 42:16 - Usia: 44-80 tahun (61,7±8,5 tahun) Keluar dari penelitian: 0	- Pregabalin memiliki efikasi yang baik terhadap nyeri neuropati sentral. - Keamanan dan tolerabilitas dari pregabalin jangka panjang terbukti baik.	2

Ket: BPI-sf= *Brief Pain Inventory-short form*, HADS= *Hospital Anxiety and Depression Scale*, mBPI= *Modified Brief Pain Inventory*, SF-MPQ= *Short-Form McGill Pain Questionnaire*, VAS= *Visual Analogue Scale*

terhadap perbaikan klinis nyeri pada pasien dengan CPSP.

Pada CPSP terjadi perubahan pada traktus spinotalamikus serta hipereksitabilitas atau disinhibisi thalamus, insula, dan korteks cinguli anterior.¹³ Pada insula, korteks cinguli anterior, amigdala,

periaqueductal gray, dan kornu dorsalis medulla spinalis terdapat ekspresi subunit $\alpha 2\delta$ -1 dari *voltage gated calcium channel* (VDCC) yang tinggi. Pregabalin secara selektif berikatan pada subunit $\alpha 2\delta$ -1 dan $\alpha 2\delta$ -2. Ikatan pregabalin ini menginhibisi kinerja VDCC sehingga dapat menurunkan rasa nyeri.¹⁴

Tabel 2. Target terapi, hasil, efek samping, dan keterbatasan dari masing-masing studi

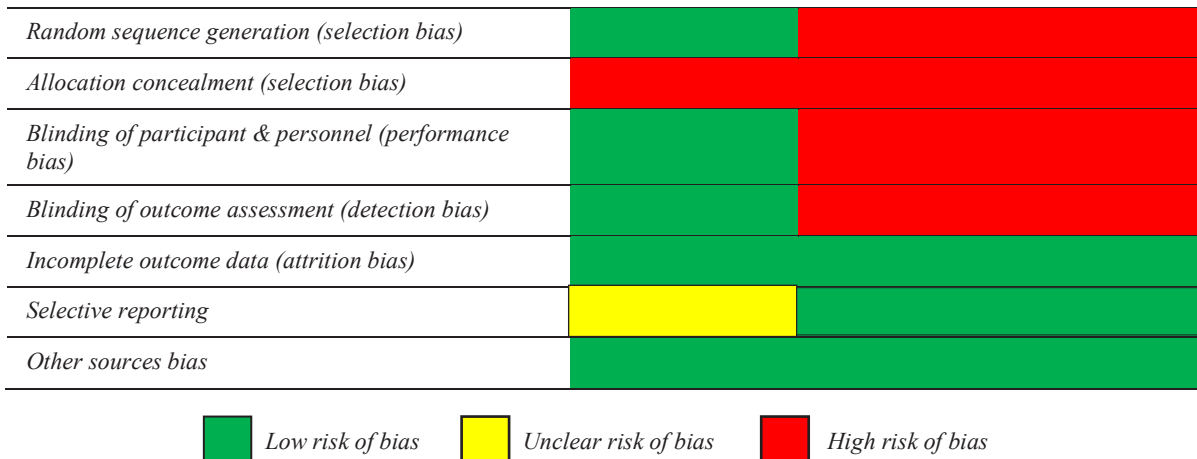
Peneliti	Target terapi	Kelompok intervensi	Kelompok kontrol	Hasil		Efek samping	Hasil Penelitian	Keterbatasan penelitian
				Primer	Sekunder			
Rahajeng et al, 2018 ¹¹	↓ <i>pain intensity</i>	Pregabalin 0-12 mgg: 75mg/hari	-	Awal 4 minggu 12 minggu	Signifikan mengubah <i>Quality of life</i>	Signifikan - Somnolen - Tremor - Mulut kering	- Terdapat perubahan intensitas nyeri dan kualitas hidup yang signifikan (<i>p-value</i> <0.05) pada pasien dengan terapi pregabalin yang dibandingkan pada sebelum, 4 minggu, dan 12 minggu terapi	- Tidak terdapat kelompok kontrol. - Pregabalin 75mg/hari maks - Sampel jumlah sedikit
Kalita et al, 2017 ⁹	↓ VAS	Pregabalin 0-2 mgg: 150mg/hari 2-4 mgg: 300mg/hari 4-12 mgg: 600mg/hari	Lamotrigin 0-2 mgg: 50mg/hari 2-4 mgg: 100mg/hari 4-12 mgg: 200mg/hari	Awal 12 minggu I 12 minggu II	Signifikan pada kedua terapi	Pregabalin - Sedasi - <i>Dizziness</i> - Pedal edema - Tremor - Pandangan kabur	- Pada 3 bulan, baik pregabalin (<i>p</i> <0.001) dan lamotrigin (<i>p</i> <0.001) memiliki perbaikan signifikan mengurangi nilai VAS dibandingkan sebelum diterapi. - Pada lamotrigin sejumlah 3 pasien didapatkan ruam kulit sehingga memerlukan penarikan obat. Pada kelompok pregabalin, efek samping mayor yang didapat, yaitu sedasi (6 pasien), pusing berputar (4 pasien), edema ekstremitas bawah, tremor, pandangan kabur, dan iritabilitas pada 1 pasien, tetapi tidak perlu dilakukan penarikan obat.	- Sampel jumlah sedikit - <i>Single-centre experience</i> - <i>Open label trial</i>
Onouchi et al, 2014 ¹²	↓ VAS	Pregabalin 0-1 hari: 75mg/hari 2-7 hari: 150mg/hari 1-2 mgg: 300mg/hari 2-3 mgg: 450mg/hari 3-52 mgg: 600mg/hari	-	4 minggu 8 minggu 12 minggu 20 minggu 28 minggu 36 minggu 44 minggu 52 minggu	Signifikan memperbaiki SF-MPQ dan mBPI-10	Signifikan - Somnolen - ↑ Berat badan - <i>Dizziness</i> - Pedal edema - Konstipasi - Mulut kering - Tremor - Mual	- Perbaikan signifikan pemberian pregabalin pada pasien CPSP pada nilai VAS, SF-MPQ, dan mBPI-10. - Semua pasien yang mengalami efek samping tetap dimasukkan di dalam penelitian.	- Tidak terdapat kelompok kontrol - <i>Open label trial</i> - Sampel jumlah sedikit

Ket: BPI-sf= Brief Pain Inventory-short form, HADS= Hospital Anxiety and Depression Scale, mBPI= Modified Brief Pain Inventory, SF-MPQ= Short-Form McGill Pain Questionnaire, VAS= Visual Analogue Scale

Tabel 3. Risiko bias artikel penelitian

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participant & personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (Reporting bias)	Other source bias
Rahajeng <i>et al.</i> , 2018 ¹¹	-	-	-	-	+	?	+
Kalita <i>et al.</i> , 2017 ⁹	+	-	+	+	+	+	+
Onouchi <i>et al.</i> , 2014 ¹²	-	-	-	-	+	+	+

Low risk
 High Risk
 Unclear



Gambar 2. Grafik risiko bias artikel penelitian

Kualitas uji studi pada penelitian ini dinilai dari 5 penilaian. Penilaian ini antara lain *study limitation (risk of bias)*, *inconsistency of result*, *indirectness of evidence*, *imprecision*, dan *publication bias*. Hasil disimpulkan pada ketiga studi sesuai *GRADE recommendation* memiliki kualitas *low* dan *very low*. Ini dikarenakan uji sampel relatif menggunakan sampel yang sedikit dan memiliki beberapa risiko bias dalam inklusi studi. Penjelasan mengenai kualitas uji studi dijabarkan pada tabel 5.

KESIMPULAN

Pregabalin memiliki potensi efikasi terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP. Berdasarkan derajat rekomendasi GRADE, pregabalin memiliki efikasi yang rendah hingga sangat rendah terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP.

SARAN

Perlu dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai efikasi pregabalin terhadap perbaikan klinis nyeri pasien dengan CPSP dengan metode *randomized controlled trial* dengan sampel yang lebih besar, serta eskalasi dosis pregabalin yang terstandar, sehingga kajian sistematis dengan metaanalisis dapat dilakukan.

Acknowledgement

Penulis berterima kasih kepada Dr. dr. Ismail Setyopranoto, Sp.S(K) dari Departemen Neurologi FK UGM atas bimbingan dan dukungan yang diberikan terhadap penulisan tinjauan sistematis ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, Norrving B, Mensah GA, Bennett DA, *et al.* Update on the global burden of ischemic

Tabel 4. Penilaian kualitas artikel

Critical appraisal										
No	Peneliti	Apakah hasil uji coba ini valid? (Validitas internal)					Apa hasilnya?		Apakah hasilnya akan membantu saya dalam merawat pasien saya?	
		1.a. Apakah pemilihan pasien untuk perawatan secara acak?	1.b. Apakah kelompok serupa pada awal penelitian?	2.a.Selain dari perawatan yang dialokasikan, apakah kelompok diperlakukan sama?	2.b.Apakah semua pasien penelitian dicatat? Apakah dianalisis dalam kelompok diacak?	3. Apakah langkah objektif/ apakah pasien dan dokter tetap “buta” untuk perawatan yang diterima?	1. Seberapa besar efek pengobatannya?	2. Seberapa tepat perkiraan efek pengobatan?		
1	Rahajeng <i>et al.</i> , 2018 ¹¹	Tidak	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak dapat dinilai	p <0,05	Ya	
2	Kalita <i>et al.</i> , 2017 ⁹	Ya	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak dapat dinilai	Pregabalin: p <0,0001 Lamotrigin: p <0,0001	Ya	
3	Onouchi <i>et al.</i> , 2014 ¹²	Tidak	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak dapat dinilai	Tidak dapat dinilai	Ya	

Tabel 5. Kualitas Uji Studi

Peneliti	Metode/ Tempat	Study limitation (risk of bias)	Inconsistency of result	Indirectness of evidence	Imprecision	Publication Bias	GRADE recommendation
Rahajeng <i>et al.</i> , 2018 ¹¹	Prospective, multicenter, observational study/ Yogyakarta, Indonesia	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Low
Kalita <i>et al.</i> , 2017 ⁹	Single-centre randomized controlled open-labelled study with crossover design/India	Serius → allocation concealment → bias tinggi	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Low
Onouchi <i>et al.</i> , 2014 ¹²	Open label trial, multicentre/ Jepang	Tidak serius	Serius → tidak menampilkan konsistensi hasil	Tidak serius	Tidak serius	Tidak serius	Very Low

- and hemorrhagic stroke in 1990-2013: the GBD 2013 study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):161-176.
- Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, McAlpine C, Dick F, *et al.* Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*. 2000;31(6):1223-1229.
- Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *The Lancet Neurology*. 2009;8(9):857-868.
- Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central poststroke pain: a population-based study. *Pain*. 2011;152(4):818-824.
- Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;108(5):1645-1657.
- Şahin-Onat Ş, Ünsal-Delialioğlu S, Kulaklı F, Özel S. The effects of central post-stroke pain on quality of life and depression in patients with stroke. *Journal of Physical Therapy Science*. 2016;28(1):96-101.
- Freeman R, van Seventer R, Murphy T, Sharma U, Young J. Pregabalin rapidly and significantly improves sleep disturbances in chronic pain syndromes and is associated with sleep improvements in healthy volunteers. *The Journal of Pain*. 2006;7(4):S44.
- Hansson P. Post-stroke pain case study: clinical characteristics, therapeutic options and long-term follow-up. *European Journal of Neurology*. 2004;11:22-30.
- Kalita J, Chandra S, Misra UK. Pregabalin and lamotrigine in central poststroke pain: A pilot study. *Neurology India*. 2017;65(3):506-511.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, *et al.* The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
- Rahajeng B, Ikawati Z, Andayani TM, Dwiprahasto I. The effect of pregabalin on the quality of life in patients with central post-stroke pain. *Journal of Young Pharmacists*. 2018;10(2):222-225.
- Onouchi K, Koga H, Yokoyama K, Yoshiyama T. An open-label, long-term study examining the safety and tolerability of pregabalin in Japanese patients with central neuropathic pain. *Journal of Pain Research*. 2014;7:439-447.
- Tang SC, Lee LJ, Jeng JS, Hsieh ST, Chiang MC, Yeh SJ, Hsueh HW, Chao CC. Pathophysiology of central poststroke pain: motor cortex disinhibition and its clinical and sensory correlates. *Stroke*. 2019;50(10):2851-7.
- Alles SR, Cain SM, Snutch TP. Pregabalin as a pain therapeutic: beyond calcium channels. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020;14:83.