



Tomasz Sobów

Kierownik w Zakładzie Psychologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Łodzianin

z urodzenia (zbyt dawno temu, niżby sam chciał), na starość wybiera Prowansję. Główne zainteresowania badawcze i kliniczne to: zespoły otępienne, zaburzenia psychiczne (zwłaszcza depresja) u osób w wieku podeszłym, zaburzenia psychiczne u osób z chorobami neurologicznymi (zespoły parkinsonowskie, padaczka, udar), biomarkery. Zainteresowania pozafachowe to: muzyka (od klasycznej do współczesnego rocka), historia Europy, języki indoeuropejskie, wino, biathlon. Idole: Jean-Marie Charcot, Dalida, Antoine de Saint-Exupéry, Fanny Ardant, Pedro Almodóvar, Michel Platini. Najwięcej czasu poświęca na sen, monitorowanie osobistego rozwoju czarnego teriera rosyjskiego (Saszy) i oczekiwanie na kolejną płytę Kate Bush.

Pregabalina w leczeniu zaburzeń lękowych i bólu neuropatycznego

Pregabalin in the treatment of anxiety disorders and neuropathic pain

Tomasz Sobów

Zakład Psychologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Pregabalina jest lekiem o nietypowym mechanizmie działania (ligand dodatkowej podjednostki $\alpha 2\delta$ zależnych od potencjału błonowego kanałów wapniowych), początkowo zarejestrowanym do leczenia padaczki. Liczne badania porejestracyjne pokazały, że lek ma duży potencjał działania w innych wskazaniach i może być cennym uzupełnieniem dostępnych opcji terapeutycznych, szczególnie w zespole lęku uogólnionego oraz bólu neuropatycznym (dotyczy to zwłaszcza neuropatii cukrzycowej, neuropatii po półpaścu oraz ośrodkowym bólu neuropatycznym). Innym ciekawym wskazaniem do stosowania pregabaliny jest fibromialgia. Pregabalina jest na ogół lekiem dobrze tolerowanym, a do jej najczęstszych działań niepożądanych należą: senność, astenia, zawroty głowy, obrzęk obwodowy oraz przyrost masy ciała. Lek praktycznie nie ulega metabolizmowi wątrobowemu i nie wiąże się z białkami osocza, co skutkuje minimalnym potencjałem interakcji farmakokinetycznych. Jest wydalany praktycznie w całości przez nerki, wymaga dostosowania dawkowania u chorych z niewydolnością nerek. Zarówno w zespole lęku uogólnionego, jak i w bólu neuropatycznym pregabalina może być skuteczna w monoterapii i w terapii łączonej (np. z SNRI).

Słowa kluczowe: pregabalina, gabapentynoidy, lęk uogólniony, ból neuropatyczny

NAJWAŻNIEJSZE

Pregabalina redukuje psychiczne i somatyczne objawy lęku.

HIGHLIGHTS

Pregabalin reduces the mental and somatic symptoms of anxiety.

ABSTRACT

Pregabalin is an atypical drug, initially registered for the treatment of epilepsy, which acts as a ligand of $\alpha_2\delta$ protein, an auxiliary subunit of voltage-gated calcium channels. Many studies to date have shown that pregabalin has a potential to be used in other than epilepsy indications, and it was shown that, indeed, it might be useful in generalized anxiety disorder and neuropathic pain (with the emphasis of diabetic neuropathy, post-herpetic neuropathy and central neuropathic pain). Fibromyalgia is an yet another interesting indication. Pregabalin is mostly well tolerated while the most common side effects are: sedation, fatigue, dizziness, peripheral oedema and weight gain. The drug is *de facto* not metabolized by liver and its plasma proteins binding is minimal, which results in a close to zero risk of pharmacokinetic interactions. However, because it is excreted mostly by kidneys, it is reasonable to reduce dosage in subjects with kidneys insufficiency. Both in generalized anxiety and neuropathic pain, pregabalin might be useful as monotherapy and an add-on to other drugs.

Key words: pregabalin, gabapentinoids, generalized anxiety, neuropathic pain

WSTĘP

Pregabalina została zsyntetyzowana w laboratoriach Northwestern University w Chicago, *notabene* przy ważnym udziale polskiego chemika Ryszarda Andruszkiewicza. Ponieważ jest analogiem GABA, rozwijano ją jako lek przeciwpadaczkowy i taka też była jej pierwsza rejestracja, zarówno w USA, jak i w Europie (terapia dodana w napadach częściowych u dorosłych). Pregabalinę zalicza się do klasy gabapentynoidów, do której należy ponadto gabapentyna. Do klasy tej zalicza się także kilka cząsteczek w fazie badań, w tym imagabalinę (III faza badań klinicznych w zaburzeniach lękowych uogólnionych – GAD) i mirogabalinę (III faza badań klinicznych w bólu neuropatycznym cukrzycowym). Wszystkie gabapentynoidy są analogami GABA, nie działają jednak bezpośrednio GABA-ergicznie, zwłaszcza nie wykazują powinowactwa do żadnego podtypu receptora GABA ani benzodiazepinowego. Ich wspólny mechanizm działania polega na łączeniu się z podjednostkami $\alpha_2\delta$ (1 i 2) zależnych od potencjału błonowego kanałów wapniowych. Badania leku po wprowadzeniu do lecznictwa w państwach doprowadziły do kolejnych licznych rejestracji w różnych wskazaniach. W Europie lek jest zarejestrowany do leczenia ośrodkowego i obwodowego bólu neuropatycznego oraz zaburzenia lękowego uogólnionego, w USA wskazania do leczenia bólu neuropatycznego są uszczegółowione (neuropatia cukrzycowa, neuralgia po przebyciu półpaśca, ból neuropatyczny po uszkodzeniu rdzenia kręgowego) i obejmują ponadto fibromialgię. Zarejestrowane obecnie zalecenia nie wyczerpują klinicznych zastosowań leku; zachęcające wyniki uzyskano w tak różnych wskazaniach, jak: zespół niespokojnych nóg, zespół pęcherza nadreaktywnego czy ból po przebyciu udaru mózgu. W artykule przedstawiono charakterystykę farmakologiczną pregabaliny oraz możliwości jej

zastosowania w leczeniu zaburzeń lękowych i bólu neuropatycznego.

FARMAKODYNAMIKA PREGABALINY

Mechanizm działania pregabaliny, pomimo upływu wielu lat od zsyntetyzowania substancji, pozostaje niejasny. Wiadomo, że jest ona ligandem dodatkowej podjednostki $\alpha_2\delta$ zależnych od potencjału błonowego kanałów wapniowych (podtyp 1), nie jest jednak jednoznaczne, czy wpływa na przepływ jonów wapnia przez błony komórkowe. Wykazano natomiast kilka niebezpośrednich oddziaływań na przekąźnictwo GABA-ergiczne, w tym wzrost ekspresji transporterów dla GABA oraz zależny od dawki wzrost aktywności dekarboksylazy kwasu glutaminowego, co prowadzi do zwiększenia zewnątrzkomórkowych stężeń GABA. Z badań *in vitro* wiadomo również, że pregabalina wpływa na stężenia licznych neurotransmiterów (poza GABA także glutaminianu, noradrenaliny, glicyny, substancji P i acetylocholino), choć nie jest jasne, w jakim mechanizmie tak się dzieje i jakie ma to znaczenie dla klinicznych zastosowań leku. Istnieją wreszcie prace wskazujące, że lek może mieć działanie modulujące kanały potasowe (K_{ATP}), co z kolei może być mechanizmem istotnym dla działania przeciwbólowego i zastosowania pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego. Obecnie przyjmuje się, że wpływ na podtyp 1 pomocniczej podjednostki $\alpha_2\delta$ jest kluczowym mechanizmem działania pregabaliny, odpowiedzialnym za jej działanie przeciwpadaczkowe, przeciwlękowe i modulujące odczuwanie bólu, choć nie można wykluczyć innych, nieodkrytych jeszcze mechanizmów [48, 53]. Jednym z takich działań może być wpływ na neurogenezę w hipokampie [55]. Warto wreszcie zauważyć, że w porównaniu ze „spokrewnioną” gabapentyną pregabalina

wiąże się istotnie silniej z podjednostką $\alpha_2\delta$ (6 razy), co się przekłada na znacznie niższe dawkowanie leku wyrażone w miligramach oraz na większą siłę działania przeciwpadaczkowego i przeciwbólowego.

FARMAKOKINETYKA PREGABALINY

Pregabalina wchłania się szybko po podaniu doustnym (maksymalne stężenie po godzinie) i charakteryzuje się wysoką, 90-procentową biodostępnością. Przyjmowanie leku z posiłkiem nie wpływa istotnie na jego absorpcję, choć wydłuża czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego i redukuje je o blisko 25%; taki efekt przyjmowania leku z posiłkiem może być wykorzystywany klinicznie u chorych gorzej tolerujących lek, zwłaszcza na początku leczenia (obserwacje własne). Pregabalina ma praktycznie zerowy potencjał wywoływania klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami, co wynika z niewiązania się leku z białkami osocza oraz z faktu, że ok. 98% leku jest wydalane przez nerki w postaci niezmienionej (w wątrobie jedynie minimalna N-metylacja). Usuwanie leku przez nerki zależy proporcjonalnie od klirensu kreatyniny, stąd konieczność redukcji dawki u chorych z niewydolnością nerek i poddawanych dializoterapii, a także u pacjentów w wieku podeszłym [6].

BEZPIECZEŃSTWO, DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I MOŻLIWE INTERAKCJE

Bezpieczeństwo stosowania pregabaliny było oceniane w licznych randomizowanych badaniach w różnych populacjach klinicznych u blisko 6 tys. pacjentów. Profil działań niepożądanych był zbliżony bez względu na wskazanie i obejmował senność, zawroty głowy, nudności, obrzęk obwodowy i niewielki przyrost masy ciała [6]. Biorąc pod uwagę farmakokinetykę leku, występowanie interakcji farmakokinetycznych jest niezwykle mało prawdopodobne, choć opisano niewielki (17-procentowy) spadek stężenia pregabaliny przy jednoczesnym podawaniu erytromycyny [8] oraz wzrost stężenia klozapiny przy jednoczesnym leczeniu pregabaliną. Pregabalina jest farmakologicznie depresantem OUN, stąd można oczekiwać ryzyka nadmiernej sedacji przy jednoczesnym podawaniu innych depresantów, takich jak: opiaty, benzodiazepiny i leki przeciwpadaczkowe. Biorąc pod uwagę znaczenie funkcji nerek dla klirensu pregabaliny, można również oczekiwać, że leki wpływające niekorzystnie na funkcje nerek (w różnych mechanizmach) mogą, upośledzając eliminację leku, prowadzić do pogorszenia tolerancji. Wydaje się, że w tym kontekście warto zachować ostrożność w dawkowaniu pregabaliny, jeśli ma ona być stosowana jednocześnie z innymi leka-

mi wydalany głównie przez nerki (z leków neuropsychiatrycznych byłyby to: lit, gabapentyna, lamotrygina, topiramát, lewetyracetam, burpropion, atomoksetyna, olanzapina, flupentyksol, zuklopentyksol, benzamidy, fluoksetyna, sertralina, wenlafaksyna), lekami mogącymi wpłynąć niekorzystnie na perfuzję nerek (diuretyki, NLPZ, inhibitory COX-2, inhibitory konwertazy i sartany), lekami bezpośrednio nefrotoksycznymi, a także mogącymi wywołać rhabdomiolizę (statyny, fibraty, teofilina) i zapalenie nerek (klozapina, omeprazol). Trzeba jednak jasno podkreślić, że są to rozważania *de facto* teoretyczne, a liczba opisów przypadków jest znikoma.

Opisano możliwy efekt euforyzujący pregabaliny i gabapentyny. Opublikowany w tym roku systematyczny przegląd literatury wskazuje, że odsetek osób przyjmujących dawki wyższe niż rekomendowane wynosi ok. 1,6%, a ryzyko dotyczy głównie osób uzależnionych od innych substancji, zwłaszcza opiatów [14].

ZASTOSOWANIE PREGABALINY W ZESPOLE LĘKU UOGÓLNIONEGO

Pregabalinę (w dawkach 150–600 mg/24 h) wdrażano u dorosłych chorych z GAD w 8 randomizowanych, podwójnie zaślepionych próbach kontrolowanych placebo i/lub substancją aktywną (lorazepam, alprazolam lub wenlafaksyna); wyłączano chorych z inną chorobą z osi pierwszej, aktywnym uzależnieniem od alkoholu lub substancji psychoaktywnych oraz ciężkimi zaburzeniami osobowości, a najczęściej używanym podstawowym punktem końcowym była zmiana w skali Hamiltona dla lęku – HAM-A. Używając tego punktu końcowego i przyjmując kryterium 50-procentowej redukcji punktacji jako odpowiedź kliniczną na lek, oszacowano, że 47–61% przyjmujących lek uzyskuje odpowiedź kliniczną w porównaniu z 34–44% przyjmującymi placebo [58]. Przeprowadzono 2 kluczowe metaanalizy stosowania pregabaliny w GAD. W pierwszej z nich porównano siłę efektu pregabaliny do innych farmakologicznych strategii leczenia GAD (hydroksyzyny, SNRI, SSRI, benzodiazepin i buspironu). Siła efektu była najwyższa dla pregabaliny (oszacowano ją na 0,5) i porównywalna z efektem benzodiazepin, hydroksyzyny i SNRI, wyższa niż SSRI i buspironu [24]. W drugiej z metaanaliz wykazano ponadto, że pregabalina redukuje skutecznie objawy lękowe (psychiczne i somatyczne przejawy lęku) oraz że w zakresie dawek 150–600 mg nie obserwuje się wyraźnej zależności między dawką a skutecznością leczenia [5]. Warto podkreślić, że w większości badań z wykorzystaniem pregabaliny w leczeniu GAD efekt kliniczny obserwowano szybko, zwykle po tygodniu [15, 32, 40, 42],

a w jednym z badań nawet po 4 dniach [28]. Wyniki te oznaczają, że pregabalina działa porównywalnie szybko do benzodiazepin, a istotnie szybciej niż działające z odroczeniem leki z grup SSRI i SNRI [16, 58]. Inną istotną cechą pregabaliny u chorych leczonych z powodu GAD jest jej korzystny wpływ na objawy depresyjne oraz podobną skuteczność bez względu na nasilenie towarzyszących objawów depresyjnych, co udokumentowano w analizie *post hoc* 6 randomizowanych badań klinicznych [49]. Redukcja objawów depresyjnych u chorych z GAD i podobna skuteczność pregabaliny bez względu na obecność objawów depresji jest kluczową informacją dla klinicystów, jako że współwystępowanie depresji i GAD jest bardzo częste w codziennej praktyce. Innym pospolitym problemem klinicznym u chorych z GAD są zaburzenia snu: zarówno zasypianie, jak i nocne wybudzanie się. Analizy wskazują na korzystny (i porównywalny do benzodiazepin) efekt pregabaliny w tym zakresie [33], a tzw. analizy mediacyjne sugerują ponadto, że znacząca część efektu poprawiającego sen jest bezpośrednia, niezależna od efektu przeciwłękowego [43]. Ta ostatnia informacja jest zgodna z obserwacjami wielu klinicystów (w tym autora tego opracowania) wskazującymi na możliwość zastosowania pregabaliny jako leku ułatwiającego zasypianie również w innych niż GAD sytuacjach klinicznych; działanie takie jest jednak zastosowaniem pozarejestrycyjnym i wymaga ostrożności.

Przewodniki terapeutyczne (np. *British National Formulary*) sugerują, aby w leczeniu GAD początkową dawką pregabaliny było 150 mg/24 h (podzielone na 2 porcje), ewentualne podniesienie dawki następowало po 7–10 dniach, a maksymalna dawka wynosiła 600 mg. Z obserwacji własnych wynika, że dla niektórych chorych (zwłaszcza starszych) zbyt wysoka jest zarówno sugerowana dawka początkowa, jak i proponowane tempo jej podnoszenia. Większość chorych odpowiada na dawki w zakresie 150–300 mg/24 h, a potrzeba stosowania wyższych dawek zachodzi relatywnie rzadko. Z drugiej strony oczywiście są pacjenci, którzy odnoszą korzyści dopiero przy wdrożeniu wyższych dawek leku (450–600 mg/24 h), a – co wydaje się szczególnie ważne – ogólna tolerancja leku jest podobna bez względu na dawkowanie [59].

Opisane powyżej wyniki badań klinicznych spowodowały, że pregabalina znalazła się wśród terapii zalecanych w leczeniu GAD. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) w przewodniku terapeutycznym z 2012 r. umieszcza pregabalinę w grupie interwencji o najlepiej udokumentowanej jakości dowodów na skuteczność, wraz z SSRI/SNRI i kwetiapiną [3]. *British Association for Psychopharmacology* (BAP) w rewizji swojego

przewodnika terapii zaburzeń lękowych z 2014 r. jako leczenie pierwszego wyboru zaleca SSRI/SNRI oraz pregabalinę w przypadku, gdy klinicysta oceni, że stosowanie SSRI/SNRI jest dla pacjenta nieadekwatne; eksperci BAP wskazują również na lepszą skuteczność wyższych dawek oraz na możliwość stosowania pregabaliny jako terapii dodanej (potencjalizującej) do SSRI/SNRI [2]. Wreszcie, rekomendacje kanadyjskie sytuują pregabalinę jako lek w monoterapii pierwszego wyboru (obok SSRI [escitalopramu, paroksetyny i sertraliny], SNRI [wenlafaksyny i duloksetyny] oraz agomelatyny) oraz jako pierwszy wybór przy stosowaniu leku jako terapii dodanej [27]. Wydaje się, że zastosowanie pregabaliny jako leczenia pierwszego wyboru w terapii GAD powinno mieć miejsce zawsze, gdy znaczenie mają możliwe interakcje farmakokinetyczne oraz gdy wiadomo o historii złej tolerancji SSRI/SNRI (zwłaszcza w kontekście polekowych zaburzeń seksualnych [37]). Ponadto, wybór pregabaliny jest szczególnie racjonalny w przypadku, gdy u chorego z GAD występują objawy bólu neuropatycznego lub fibromialgii, choć w tej sytuacji równouprawnionym wyborem jest duloksetyna lub wyższe dawki wenlafaksyny.

PREGABALINA W INNYCH NIŻ GAD ZABURZENIACH LĘKOWYCH

Liczba poprawnie przeprowadzonych badań z zastosowaniem pregabaliny w innych niż GAD zaburzeniach lękowych jest relatywnie niewielka. Najwięcej dowodów empirycznych na jej skuteczność dotyczy **zaburzenia lęku społecznego (SAD)**. We wskazaniu SAD pregabalinę oceniano w 3 randomizowanych badaniach klinicznych trwających od 10 do 26 tygodni, stosując dawkowanie w zakresie 150–600 mg/24 h, łącznie na grupie ponad 600 pacjentów. Metaanaliza tych badań wskazuje na skuteczność pregabaliny w SAD, ale pod warunkiem przyjmowania wyższych dawek leku; zakres skutecznych dawek to 450–600 mg. Jednocześnie wykazano, że w przypadku dawki 600 mg/24 h ryzyko przerwania terapii z powodu działań niepożądanych w porównaniu z otrzymującymi placebo było porównywalne, a najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: senność, zawroty głowy, zaburzenia myślenia, suchość w ustach, osłabienie oraz zaburzenia pamięci. Stosowanie pregabaliny w SAD ma status wskazania pozarejestrycyjnego i należy przy takim leczeniu zachować szczególną ostrożność. Optymalna dawka według obecnego stanu wiedzy to 450 mg [29]. Nie przeprowadzono dotąd poprawnie zaplanowanych randomizowanych badań klinicznych z pregabaliną jako leczeniem innych zaburzeń lękowych (w tym zaburzenia panicznego, prostych fobii i zaburzenia obsesyjno-kompulsywnego). Stosowanie

pregabaliny w tych wskazaniach należy ocenić jako eksperymentalne. Biorąc pod uwagę pojedyncze doniesienia o możliwych korzyściach ze stosowania gabapentynoidów w leczeniu choroby dwubiegunowej, można domniemywać, że pregabalina może być dobrym wyborem u pacjentów z chorobą dwubiegunową i towarzyszącym lękiem uogólnionym. Aktualnie trwają wstępne prace nad takim wskazaniem do stosowania pregabaliny i gabapentyny [25].

PREGABALINA W LECZENIU ZABURZEŃ LĘKOWYCH: PODSUMOWANIE

Zespół lęku uogólnionego, często nierozpoznanany i nieadekwatnie leczony, jest poważnym problemem zdrowotnym, upośledzającym normalne funkcjonowanie i prowadzącym do innych istotnych zaburzeń neuropsychiatrycznych, takich jak: uzależnienia, depresje czy zaburzenia somatyzacyjne. Pomimo dostępności szeregu metod terapii (farmakologicznych i nefarmakologicznych) nadal szacunkowo blisko połowa chorych nie uzyskuje wystarczającej poprawy. Badania kliniczne pokazały, że pregabalina jest wartościowym uzupełnieniem dostępnych metod farmakoterapii, o odmiennym mechanizmie działania od leków przeciwdepresyjnych i benzodiazepin. Może być stosowana zarówno w monoterapii, jak i jako terapia dodana, zwłaszcza do leków SSRI/SNRI. Skuteczność pregabaliny jest podobna do SSRI/SNRI i benzodiazepin, efekt kliniczny uzyskuje się porównywalnie szybko do benzodiazepin (4–7 dni), a tolerancja leku jest lepsza niż benzodiazepin [21].

BÓL NEUROPATYCZNY: PROBLEM KLINICZNY, POSTACI I ZASADY POSTĘPOWANIA

Ból neuropatyczny to nietypowy rodzaj bólu o charakterystycznym obrazie klinicznym i odmiennej od innych zespołów bólowych odpowiedzi na leki, co się wyraża częstą nieskutecznością standardowych leków przeciwbólowych. Jest on zespołem objawowym (a nie chorobą *per se*) i przyjmuje się, że powoduje go uszkodzenie lub choroba somatosensorycznej części układu nerwowego [54], przy czym może to dotyczyć zarówno ośrodkowej, jak i obwodowej części somatosensorycznego układu nerwowego (wyróżnia się zatem ośrodkowy i obwodowy ból neuropatyczny). Obwodowy ból neuropatyczny może mieć charakter mononeuropatii (np. zespół cieśni nadgarstka, zespoły korzeniowe), pleksopatii (zwykle na skutek ucisku nerwu, np. nerwiaki, przepuklina krążka międzykręgowego) lub polineuropatii (najczęściej przyczyna jest metaboliczna, np. cukrzyca, lub tok-

syczna). Przyczyną ośrodkowego bólu neuropatycznego może być praktycznie każde uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, a typowe przykłady to ból u chorych po przebytych udarze mózgu albo urazie rdzenia kręgowego. W leczeniu bólu neuropatycznego stosuje się wiele opcji farmakoterapeutycznych – m.in. wdraża się leki przeciwdepresyjne, trójpierścieniowe i SNRI, ligandy $\alpha 2$ - δ kanału wapniowego (pregabalina, gabapentyna), niektóre leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina i okskarbazepina), lidokainę (podawana transdermalnie) oraz opioidy. Już sam fakt wielości interwencji sugeruje, że żadna z nich nie jest uniwersalnie skuteczna.

Istnieje wiele opublikowanych zaleceń towarzystw naukowych oraz grup eksperckich dotyczących rozpoznawania i wyboru metody leczenia bólu neuropatycznego i poszczególnych jego postaci, w tym rekomendacje Polskiego Towarzystwa Badań Bólu i Towarzystwa Neurologicznego [51]. Z ważnych międzynarodowych opracowań warto wymienić zalecenia Międzynarodowego Towarzystwa Badań i Leczenia Bólu (IASP) czy Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS).

Na podstawie siły dowodu z badań randomizowanych do leków pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego eksperci IASP zaliczyli [18]: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD; przede wszystkim niedostępne w Polsce nortryptylinę i dezypraminę, a dopiero w następnej kolejności pozostałe), SNRI (wenlafaksynę i duloksetynę), gabapentynoidy (gabapentynę i pregabalina) i miejscowo podawaną 5% lidokainę w plastrze. Leki opioidowe (morfinę, oksykodon, metadon i tramadol) uznano za leki drugiego rzutu. Wśród pozostałych leków, zaliczonych do trzeciego rzutu, wymieniono inne leki przeciwpadaczkowe (karbamazepinę, kwas walproinowy, lamotryginę, okskarbazepinę, topiramata), inne leki przeciwdepresyjne (bupropion, citalopram, paroksetynę), meksyletynę, dekstrometorfan oraz miejscowo stosowaną kapsaicynę [11]. W rekomendacjach EFNS [1] znajdują się bardziej szczegółowe propozycje leków pierwszego wyboru w zależności od etiologii bólu (tab. 1).

Opublikowano wreszcie rekomendacje dotyczące metod interwencyjnych leczenia bólu neuropatycznego. W żadnym z najczęstszych zespołów bólowych (półpasiec i neuralgia popółpaścowa, bolesna neuropatia cukrzycowa i inne obwodowe neuropatie, ból po urazie rdzenia kręgowego, ból po udarze mózgu, radikulopatia i zespół bólowy po nieskutecznych operacjach kręgosłupa – FBSS, a także zespół złożonego bólu miejscowego – CRPS, neuralgia oraz neuropatia trójdzielnna) nie ustalono silnych zaleceń do zastosowania technik interwencyjnych. Sła-

Tabela 1. Zalecenia farmakoterapii I linii w bólu neuropatycznym według EFNS (za [1]).

Etiologia bólu neuropatycznego	Postępowanie pierwszego wyboru (uporządkowanie alfabetyczne)
Neuropatia cukrzycowa	Duloksetyna, gabapentyna, pregabalina, TLPD, wenlafaksyna ER
Neuropatia po półpaścu	Gabapentyna, pregabalina, TLPD, lidokaina w plastrach
Neuralgia nerwu trójdzielnego	Karbamazepina, okskarbazepina
Ból ośrodkowy	Gabapentyna, pregabalina, TLPD
Neuropatia w przebiegu HIV	Amitryptylina, gabapentyna, kapsaicyna, lidokaina, memantyna
Neuropatia pourazowa i pooperacyjna	Gabapentyna, kapsaicyna, kannabinoidey, lewetyracetam, propranolol, wenlafaksyna ER
Neuropatie nowotworowe	Walproinianiny
Przewlekłe radikulopatie	Morfina, nortryptylina, pregabalina, topiramata
Bóle fantomowe	Amitryptylina, gabapentyna, memantyna, meksyletyna

be zalecenia w aspekcie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania są następujące: zewnątrzoponowe podanie glikokortykosteroidów w przypadku półpaśca oraz radikulopatii, stymulacja rdzenia kręgowego u chorych z FBSS i CRPS typu I. Spośród metod interwencyjnych stosowanych u pacjentów z neuralgią trójdzielną najlepsze i najdłużej utrzymujące się wyniki obserwowano przy zastosowaniu dekompresji mikrochirurgicznej [12].

PREGABALINA W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO: DOWODY Z BADAŃ KLINICZNYCH

Pregabalina była oceniana w licznych poprawnie zaplanowanych badaniach klinicznych w kilku częstych postaciach bólu neuropatycznego. Najwięcej dowodów na efektywność (co zresztą znajduje odbicie w rekomenda-

cjach; por. tab. 1) dotyczy neuropatii cukrzycowej, neuropatii po półpaścu, neuropatii wywołanej chemioterapią oraz bólu pooperacyjnego. W tabeli 2 zestawiono wyniki zastosowania pregabaliny w poszczególnych postaciach bólu neuropatycznego oraz fibromialgii (pozycja nozologiczna i przynależność tego zespołu objawów do zespołów bólu neuropatycznego jest wątpliwa).

Mechanizm działania pregabaliny w zespołach bólowych nie jest jasny. Badacze podkreślają, że może chodzić zarówno o złożony mechanizm obejmujący działanie na podjednostkę $\alpha 2\delta$ kanału wapniowego, jak i dodatkowe mechanizmy, takie jak wpływ na transporter glutaminianowy czy oddziaływanie na kanały potasowe, pośredni wpływ na transmisję GABA-ergiczną oraz działanie przeciwpalne (poprzez wpływ na neuropeptydy, takie jak substancja P czy CGRP) [56].

Tabela 2. Pregabalina w leczeniu bólu neuropatycznego i fibromialgii.

Rodzaj zespołu bólowego	Dawkowanie pregabaliny i czas trwania badań	Wyniki	Piśmiennictwo
Neuropatia cukrzycowa	150–600 mg; 4–14 tygodni	Poprawa po blisko 2 tygodniach, efekt długotrwały, ogólna dobra tolerancja (z wyjątkiem chorych z poważnymi chorobami serca)	[4, 17–19, 34, 36]
Neuropatia po półpaścu	150–600 mg; 8–13 tygodni	Istotna klinicznie redukcja bólu, szacunkowo 6 razy silniejsza niż po gabapentynie	[10, 13, 44, 47]
Ból pooperacyjny	300–600 mg	Redukcja ostrego bólu, redukcja zużycia opioidów	[7, 23, 26, 30]
Ból indukowany chemioterapią	75–300 mg; 2–8 tygodni	Skuteczność u chorych leczonych oksaliplatyną, docetakselem, fluorouracylem i cisplatyną; monoterapia i terapie łączone	[31, 45, 57]
Neuralgia nerwu trójdzielnego	150–600 mg; 8 tygodni	Długoterminowa skuteczność	[35]
Fibromialgia	150–600 mg; 4–12 tygodni	Istotna klinicznie redukcja bólu i innych parametrów klinicznych, dobra tolerancja, efektywność kosztowa	[9, 38, 50]

Stosowanie pregabaliny w bólu neuropatycznym było przedmiotem kilku ważnych metaanaliz. W przypadku najczęściej badanej neuropatii cukrzycowej porównywano pregabalinę do innych interwencji pierwszego wyboru, takich jak: duloksetyna, gabapentyna i amitryptylina. W zakresie parametrów skuteczności wszystkie interwencje wypadły podobnie, natomiast duloksetyna i pregabalina były istotnie lepiej tolerowane niż gabapentyna i amitryptylina [41]. W kolejnym opracowaniu zbiorczym przeanalizowano wyniki 11 badań klinicznych dotyczących stosowania pregabaliny u starszych pacjentów z neuropatią cukrzycową i neuropatią po półpaścu. Z analizy tej wynika, że lek jest podobnie skuteczny niezależnie od wieku pacjentów, choć u chorych powyżej 75. r.ż. efektywne mogą się okazać już dawki 150 mg/24 h, podczas gdy w młodszych grupach wiekowych najniższą skuteczną dawką jest zwykle 300 mg. Profil działań niepożądanych był podobny we wszystkich grupach wiekowych, choć – zgodnie z oczekiwaniami – ryzyko wystąpienia najczęstszych (astenia, zawroty głowy, obrzęk obwodowy, senność) było największe w najstarszej grupie wiekowej (> 75. r.ż.). Podobnie jak w przypadku wielu innych leków psychotropowych ryzyko istotnego klinicznie przyrostu masy ciała było największe w grupie poniżej 65. r.ż. [46].

PREGABALINA: INNE WSKAZANIA

Pregabalina jest lekiem intensywnie badanym w różnych wskazaniach klinicznych. Poza dobrze udokumentowaną skutecznością i bezpieczeństwem w leczeniu zespołu lęku uogólnionego oraz bólu neuropatycznego ciekawą grupą potencjalnych wskazań są te związane z uzależnieniem od alkoholu. Badania sugerują możliwą skuteczność pregabaliny w **leczeniu zespołów abstynencyjnych**, a także w **profilaktyce nawrotu picia**. Stosowanie leku w populacji uzależnionych może się jednak wiązać z ryzykiem nadużywania w celu uzyskania efektu euforyzującego, klinicysta powinien zatem zachować szczególną ostrożność w takich przypadkach [22, 14]. Inną badaną od niedawna opcją jest możliwość zastosowania pregabaliny w **przewlekłych bólach dolnego odcinka kręgosłupa**. W nieinterwencyjnym, obserwacyjnym badaniu przeprowadzonym w Japonii wykazano redukcję nasilenia bólu oraz poprawę funkcjonowania na grupie ponad 300 pacjentów [52]. Pregabalinę oceniano również jako narzędzie do potencjalnego prewencyjnego leczenia **migreny**; doniesienia o jej możliwej skuteczności należy jednak traktować jako wstępne [39].

PODSUMOWANIE

Pregabalina jest nową na polskim rynku opcją leczenia zespołu lęku uogólnionego oraz niektórych postaci bólu neuropatycznego. Ze względu na nietypowy mechanizm działania może być alternatywnym wyborem wobec innych metod farmakoterapii tych zaburzeń. Brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pozwala stosować pregabalinę bezpiecznie jako terapię dodaną (np. do SSRI/SNRI), poprawia bezpieczeństwo zwłaszcza u chorych w wieku podeszłym stosujących inne liczne leki. Zalecane dawki należy dostosowywać do indywidualnej odpowiedzi chorego, pamiętając o ich wolniejszym podnoszeniu i możliwości uzyskania wystarczającego efektu przy stosowaniu niższych dawek u pacjentów starszych.

PIŚMIENICTWO

1. Attal N, Cruccu G, Baron R et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17(9): 1113-1123.
2. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014; 28(5): 403-439.
3. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012; 16: 77-84.
4. Bansal D, Bhansali A, Hota D et al. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009; 26: 1019-1026.
5. Boschen MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry* 2011; 56: 558-566.
6. Buoli M, Caldiroli A, Serati M. Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxic* 2017; 13: 351-359.
7. Choi YS, Shim JK, Song JW et al. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2013; 29(1): 9-14.
8. Chew ML, Plotka A, Alvey CW et al. Effect of the gastrointestinal prokinetic agent erythromycin on the pharmacokinetics of pregabalin controlled-release in healthy individuals: a phase I, randomized crossover trial. *Clin Drug Investig* 2015; 35(5): 299-305.

9. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-1273.
10. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-1283.
11. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132(3): 237-251.
12. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J et al; International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013; 154(11): 2249-2261.
13. Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 1483-1490.
14. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs* 2017; 77: 403-426.
15. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 240-249.
16. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of generalised anxiety disorder. *CNS Drugs* 2006; 20: 685-693.
17. Frampton JE, Scott LJ. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Drugs* 2004; 64: 2813-2820.
18. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448-1454.
19. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263.
20. Gahr M, Schmid MM, Schönfeldt-Lecuona C. Pregabalin-associated elevation of clozapine serum levels. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45(7): 297-299.
21. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S et al. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32: 49-55.
22. Guglielmo R, Martinetti G, Clerici M, Janiri L. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. *Adv Ther* 2012; 29: 947-957.
23. Hegarty DA, Shorten GD. A Randomised, Placebo-controlled Trial of the Effects of Preoperative Pregabalin on Pain Intensity and Opioid Consumption following Lumbar Discectomy. *Korean J Pain* 2011; 24: 22-30.
24. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JR. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 864-872.
25. Houghton KT, Forrest A, Awad A et al. Biological rationale and potential clinical use of gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, insomnia and anxiety: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(3): e013433.
26. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M et al. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008; 134: 106-112.
27. Katzman MA, Bleau P, Blier P et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014; 14 suppl 1: S1.
28. Kasper S, Herman B, Nivoli G et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24: 87-96.
29. Kawalec P, Cierniak A, Pilc A, Nowak G. Pregabalin for the treatment of social anxiety disorder. *Expert Opin Investing Drugs* 2015; 24: 585-594.
30. Kim SY, Jeong JJ, Chung WY et al. Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: a randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2010; 24: 2776-2781.
31. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29: 177-182.
32. Montgomery SA, Tobias K, Zomberg GL et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 771-782.
33. Montgomery SA, Herman BK, Schweizer E, Mandel FS. The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24(4): 214-222.
34. Moon DE, Lee DI, Lee SC et al. Efficacy and tolerability of pregabalin using a flexible, optimized dose schedule in Korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther* 2010; 32: 2370-2385.
35. Obermann M, Yoon MS, Sensen K et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2008; 28(2): 174-181.
36. Ogawa S, Satoh J, Arakawa A et al. Pregabalin treatment for peripheral neuropathic pain: a review of safety data from randomized controlled trials conducted in Japan and in the west. *Drug Saf* 2012; 35: 793-806.
37. Oulis P, Kouzoupis AV, Koulouris G et al. Acute pregabalin reversal of citalopram-induced sexual dysfunction in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3): 362-363.

38. Pauer L, Atkinson G, Murphy TK et al. Long-term Maintenance of Response Across Multiple Fibromyalgia Symptom Domains in a Randomized Withdrawal Study of Pregabalin. *Clin J Pain* 2012; 28: 609-614.
39. Pizzolato R, Villani V, Prosperini L et al. Efficacy and tolerability of pregabalin as preventive treatment for migraine: a 3-month follow-up study. *J Headache Pain* 2011; 12: 521-525.
40. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 151-158.
41. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009; 9: 6.
42. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1022-1030.
43. Ruiz MA, Álvarez E, Carrasco JL et al. Modeling the longitudinal latent effect of pregabalin on self-reported changes in sleep disturbances in outpatients with generalized anxiety disorder managed in routine clinical practice. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 4329-4340.
44. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
45. Saif MW, Syrigos K, Kaley K, Isufi I. Role of pregabalin in treatment of oxaliplatin-induced sensory neuropathy. *Anticancer Res* 2010; 30: 2927-2933.
46. Semel D, Murphy KT, Zlateva G et al. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Fam Pract* 2010; 11: 85.
47. Seventer RV, Feister HA, Young JP et al. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 375-384.
48. Stahl SM, Porreca F, Taylor CP et al. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34: 332-339.
49. Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, Mandel F. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 422030.
50. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 706-715.
51. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J et al. Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego. *Ból* 2014; 15: 8-18.
52. Taguchi T, Igarashi A, Parsons B et al. Effectiveness of pregabalin for the treatment of chronic low back pain with accompanying lower limb pain (neuropathic component): a non-interventional study in Japan. *J Pain Res* 2015; 15: 487-497.
53. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel $\alpha 2\text{-}\delta$ ($\alpha 2\text{-}\delta$) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007; 73: 137-150.
54. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70(18): 1630-1635.
55. Valente MM, Bortolotto V, Cuccurazzu B et al. $\alpha 2\delta$ ligands act as positive modulators of adult hippocampal neurogenesis and prevent depression-like behavior induced by chronic restraint stress. *Mol Pharmacol* 2012; 82: 271-280.
56. Verma V, Singh N, Jaggi AS. Pregabalin in neuropathic pain: evidences and possible mechanisms. *Curr Neuropharmacol* 2014; 12: 44-56.
57. Vondracek P, Oslejskova H, Kepak T et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13: 332-336.
58. Wensel TM, Powe KW, Cates ME. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 424-429.
59. Wojtera M, Sobów T. Stosowanie pregabaliny w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych. Czy należy bać się wysokich dawek? *Psychiatr Psychol Klin* 2016; 16: 91-98.

Adres do korespondencji

Tomasz Sobów
Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-419 Łódź, al. Kościuszki 4
e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl