

Pregabalina w neuropsychiatrii

Pregabalin in neuropsychiatry

Bartosz Łoza, Maja Polikowska, Adam Bycul, Mariusz Bartyzel

Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Bartosz Łoza

Kierownik Kliniki
Psychiatrii Oddziału
Fizjoterapii
II Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego, Kierownik
Klinicznego Centrum
Zdrowia Psychicznego
Warszawa-Ochota, Prezes
Polskiego Towarzystwa
Neuropsychiatrycznego.
Zainteresowania:
wykorzystanie środków
unijnych w informatyzacji
psychiatrii.

STRESZCZENIE

Pregabalina jest stosowana w leczeniu: uogólnionych zaburzeń lękowych (GAD, *generalized anxiety disorder*), fibromialgii, epilepsji (w skojarzonej terapii napadów częściowych) i bólu neuropatycznego. Pozarejestrowane zastosowania pregabaliny obejmują: lęk społeczny, zespół abstynencyjny po alkoholu lub benzodiazepinach, zespół niespokojnych nóg oraz migreny. Lek umożliwia zmniejszenie wykorzystania opioidów w różnych zespołach bólowych. Pregabalina może być stosowana alternatywnie do benzodiazepin i leków przeciwdepresyjnych w terapii zaburzeń lękowych. Stała się podstawowym lekiem przeciwlękowym w terapii lekoopornych przypadków zaburzeń lękowych.

Słowa kluczowe: pregabalina, lęk uogólniony

ABSTRACT

Pregabalin is a medication used to treat generalized anxiety disorder (GAD), fibromyalgia, epilepsy (as an add-on therapy for partial seizures), and neuropathic pain syndromes. Some off-label uses of pregabalin include social anxiety disorder, alcohol or benzodiazepine withdrawal, restless leg syndrome, and migraines. It may decrease the use of opioids in various pain syndromes. Pregabalin can be considered as an alternative to benzodiazepines and antidepressants for anxiolytic treatment. It has become a major treatment for treatment-refractory anxiety in Europe.

Key words: pregabalin, generalized anxiety disorder

NAJWAŻNIEJSZE

Pregabalina może być stosowana alternatywnie do benzodiazepin i leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń lękowych.

HIGHLIGHTS

Pregabalin can be considered as an alternative to benzodiazepines and antidepressants for anxiety treatment.

PREGABALINA. CZYM JEST I JAK DZIAŁA?

Pregabalina to analog kwasu γ -aminomasłowego (GABA, *gamma-aminobutyric acid*), chociaż jej faktyczne działanie nie wiąże się z systemem GABA. Jest klasyfikowana jako lek przeciwpadaczkowy, ale równocześnie jeden z najpopularniejszych współcześnie środków do zwalczania bólów neuropatycznych i terapii lęku uogólnionego.

Istotą działania pregabaliny jest modyfikacja aktywności białka $\alpha_2\delta$. Decyduje ono, jak wiele kanałów wapniowych będzie aktywnych w szczeliny synaptycznej. Transmisja sygnałów między neuronami odbywa się właśnie poprzez uruchomienie tych kanałów. Zarówno liczba, jak i aktywność kanałów zależą od białka $\alpha_2\delta$. Pregabalina z tego powodu jest uważana za lek otwierający nową generację farmaceutyków, regulującą funkcje psychiczne [1]. Ogranicza ona dopływ wapnia przez kanały i redukuje/stabilizuje wydzielanie substancji do szczeliny synaptycznej.

Warto podkreślić, że pregabalina nie łączy się z receptorami GABA, benzodiazepinowymi czy opioidowymi. Tym samym w przypadku jej stosowania nie występuje ryzyko związane z wymienionymi szlakami.

W warunkach eksperymentów z wykorzystaniem funkcjonalnego obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (fMRI, *functional magnetic resonance imaging*), gdy bodźcami były twarze ludzkie, zbadano również działanie psychoneurofizjologiczne pregabaliny. Okazało się, że lek ma zdolność redukcji pobudzenia jąder migdałowatych i wyspy w odniesieniu do twarzy wyrażających lęk i złość, przy czym efekt jest zauważalny już przy niższych dawkach (50 mg) [2]. Podobne działanie wykazują benzodiazepiny i leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*).

Farmakokinetyka pregabaliny przynosi znaczące korzyści w praktyce klinicznej. Tylko w niewielkim stopniu wchłanianie leku spowalniają posiłki, co jednak i tak jest nieistotne dla końcowego efektu klinicznego. Wiązanie z białkami osocza zachodzi w ograniczonym zakresie. Interakcje lekowe praktycznie nie występują. Ponadto cała pregabalina jest wydalana z moczem w postaci niezmięnionej metabolicznie.

GŁÓWNE (ZAREJESTROWANE) WSKAZANIA DO STOSOWANIA PREGABALINY

Pregabalina w Unii Europejskiej została pierwszy raz zarejestrowana w 2004 r. [3], a w USA – w 2005 r. [4]. Obecnie cztery główne wskazania do stosowania leku to:

1. **Zespół lęku uogólnionego** (GAD, *generalized anxiety disorder*).
2. **Padaczka**. U dorosłych w skojarzonym leczeniu napadów częściowych, które są wtórnie uogólnione lub nie.
3. **Fibromialgia**.
4. **Bóle neuropatyczne**:
 - peryferyjne neuropatie
 - neuralgia poopryszczkowa
 - neuralgia cukrzycowa
 - ośrodkowe neuropatie
 - bóle po urazie kręgosłupa.

W poszczególnych krajach i w odniesieniu do konkretnych preparatów mogą występować różne kombinacje tych rejestracji i refundacji.

ZNACZENIE W PRAKTYCE KLINICZNEJ

Zespół lęku uogólnionego

Pregabalina pozwala na zastąpienie w farmakoterapii GAD środków przeciwdepresyjnych (SSRI, inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny [SNRI *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*]) oraz benzodiazepin. Tym pierwszym zarzuca się opóźniony początek działania i ograniczoną skuteczność w lęku uogólnionym, natomiast skuteczność drugich maleje z czasem, a stosowanie wiąże się z istotnym ryzykiem uzależnienia.

W przeglądzie badań pregabaliny w leczeniu GAD podkreślono, że efekt terapeutyczny pojawia się ≤ 1 tygodnia i jest to zasługa szczególnego biochemicznie mechanizmu leku, obejmującego przeciwdziałanie objawom zarówno psychicznym, jak i somatycznym GAD [5]. Podkreślono, że skuteczność pregabaliny nie zmniejsza się w przypadku, gdy GAD towarzyszą: zaburzenia snu, objawy subdepresji czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Przeciwnie, lek koryguje te dodatkowe objawy. Efekt wczesnej poprawy utrzymuje się w trakcie dalszego leczenia [5].

W przypadku niepełnej odpowiedzi na leczenie GAD możliwe jest też dodanie pregabaliny do terapii lekami przeciwdepresyjnymi SSRI/SNRI (augmentacja) [6].

Wziąwszy pod uwagę wszystkie cechy leku, Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej klasyfikuje pregabalinę jako lek pierwszego rzutu w terapii lęku [5].

Istnieją dane na temat wysokiej skuteczności pregabaliny w przypadkach lęku z objawami depresyjnymi [7]. To ważne, ponieważ objawy lęku i depresji często współistnieją (współchorobowość) w zespole lęku uogólnionego, a z czasem, po latach, jedne objawy (lęk) są coraz bardziej zastępowane drugimi (depresja). Skuteczność przeciwdepresyjna pregabaliny zaznacza się już przy dawkowaniu 150 mg/24 h, ale najwyższa jest przy 300–450 mg/24 h. Warto przypomnieć, że jeszcze przed rejestracją wyrażano nadzieję, że pregabalina stanie się lekiem przeciwdepresyjnym nowej klasy, chociaż odpowiednich badań przedrejestracyjnych ostatecznie nie przeprowadzono.

Bóle neuropatyczne

Pregabalina i gabapentyna są uważane za leki z wyboru (I linii) w różnych postaciach bólów neuropatycznych, praktycznie niezależnie od ich przyczyny [8], a więc nie tylko w cukrzycy czy infekcji opryszczkowej. Warto podkreślić, że wiele zaburzeń psychicznych, takich jak lęk i depresja, przebiega z nasilonymi dolegliwościami bólowymi czy pseudobólowymi, a obie grupy schorzeń (zaburzenia bólowe i zaburzenia psychiczne) wzajemnie się nasilają. Podanie pregabaliny jest więc podwójnie celowe.

Około 2,4% populacji ogólnej cierpi na różnego rodzaju neuropatie [8]. Szczególnie narażona jest subpopulacja chorych na cukrzycę, w której neuropatie bólowe zdarzają się u 25% pacjentów [8]. Podobnie u 25% osób z infekcjami wirusem *Varicella zoster* rozwijają się przewlekłe, neuropatyczne zespoły bólowe [9].

Czasem porównuje się pregabalinę z gabapentyną. Pregabalina ma jednak wyższą skuteczność przeciwbólową, rosnącą proporcjonalnie do wzrostu dawki, natomiast skuteczność gabapentyny nie wydaje się rosnąć w najwyższych dawkach [10]. Istnieje możliwość zamiany gabapentyny na pregabalinę, zwykle z korzyścią obejmującą zarówno wzrost skuteczności, jak i spadek liczby działań niepożądanych.

Należy podkreślić, że pregabalina ma własny, na tyle znaczący klinicznie potencjał przeciwbólowy, że jest możliwe zastępowanie nią opioidów w przebiegu terapii analgetycznej w sytuacji oporności na leczenie opioidami [11].

Fibromialgia

Pregabalina należy do wąskiej grupy leków mających rejestrację w tym wskazaniu, obok duloksetyny i milnacipranu. O ile jednak dwa ostatnie leki należą do antydepresantów, o tyle pregabalina daje możliwość uruchomienia alternatywnego mechanizmu farmakoterapii. Do 2016 r. przeprowadzono 5 badań randomizowanych i 2 badania kontynuowane pregabaliny w fibromialgii [12]. Potwierdziły one skuteczność pregabaliny, możliwość poprawienia jakości snu, funkcjonowania, jakości życia i produktywności w pracy pod wpływem leczenia.

Padaczka

W leczeniu skojarzonym przy zastosowaniu pregabaliny w dawce 600 mg/24 h połowa pacjentów z lekooporną padaczką uzyskała co najmniej 50-procentową redukcję liczby napadów [13]. Wynik ten osiągnięto przy bardzo dobrej tolerancji. Podawanie leku 3 razy na dobę było tylko nieznacznie bardziej skuteczne niż podawanie 2 razy na dobę.

Warto pamiętać, że w przebiegu epilepsji często występują objawy lęku i depresji, a ryzyko zachowań samobójczych jest wysokie. Pregabalinę uważa się za lek z wyboru w przypadku wystąpienia zaburzeń lękowych i/lub depresyjnych w przebiegu padaczki [14]. Współwystępowanie GAD i padaczki zawsze powinno skłaniać do jej zastosowania [15].

Niezależnie od rozpoznania FDA rekomenduje rozpoczęcie terapii pregabalina od dawki 150 mg/24 h.

POZAREJESTRACYJNE ZASTOSOWANIA PREGABALINY

Pregabalina to lek stosunkowo nowy. Jego zastosowania nadal są poszerzane. Pozarejestracyjne wskazania pregabaliny obejmują m.in. lęk społeczny, zespoły abstynencyjne po alkoholu i benzodiazepinach, zespół niespokojnych nóg oraz migreny.

Lęk społeczny (fobia społeczna)

W dużym, randomizowanym badaniu z wykorzystaniem placebo wykazano skuteczność pregabaliny w terapii lęku społecznego [16]. Istotna różnica wystąpiła przy zastosowaniu 600 mg/24 h, ale nie niższych dawek. Poprawę osiągnięto już w pierwszym tygodniu leczenia i utrzymywała się ona przez 11 tygodni.

Można rozważyć zastosowanie pregabaliny jako dodatku do terapii lekami SSRI/SNRI w takich stanach jak **zespół obsesyjno-kompulsyjny** (OCD, *obsessive-compulsive disorder*) lub **zespół stresu pourazowego** (PTSD, *post-traumatic stress disorder*) [15].

Pregabalina może być wykorzystywana w leczeniu **zespołu niespokojnych nóg**. Na poparcie tego wskazania przeprowadzono 5 prób klinicznych, które zakończyły się powodzeniem [17]. W zespole niespokojnych nóg możliwe jest wykorzystanie pregabaliny zarówno w monoterapii, jak i w augmentacji [17].

Wielokrotnie próbowano wykorzystać pregabalinę w terapii uzależnienia od alkoholu i uzależnienia od benzodiazepin [18]. Wyniki leczenia zespołów abstynencyjnych nie są na razie przekonujące, natomiast uzyskano korzystne rezultaty w przeciwdziałaniu nawrotom przyjmowania benzodiazepin i/lub alkoholu. Ponadto opisano przerwanie ciągu u osoby z uzależnieniem opiatowym z nasilonymi objawami abstynencyjnymi przy użyciu pregabaliny [19].

Pregabalina jest z powodzeniem stosowana w terapii, w tym w profilaktyce, różnych postaci migreny [20, 21].

Na koniec tego przeglądu warto przytoczyć listę wskazań psychiatrycznych, które są wymieniane jako możliwe do stosowania pregabaliny ze względu na jej szczególny mechanizm działania [22]: zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe, uzależnienia, psychozy międzynaopadowe, zaburzenia snu, niespecyficzne dolegliwości somatyczne, choroby neurodegeneracyjne oraz zaburzenie dwubiegunowe.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W przeglądach badań podkreśla się, że intensywność działań niepożądanych u pacjentów stosujących pregabalinę jest ograniczona, są one łagodne lub najwyżej umiarkowane i zwykle zmniejszają się w czasie, bez zagrożenia dla życia [12]. Najczęstszymi przyczynami odstąpienia pregabaliny, a także w ogóle najczęstszymi działaniami niepożądanymi, są zawroty głowy i senność [4, 5]. Rzadziej występują: obrzęki kończyn, bóle głowy i wzrost masy ciała. Możliwe są mało specyficzne działania niepożądane zlokalizowane w różnych układach, głównie pokarmowym i nerwowym.

Ryzyko uzależnienia jest minimalne, jeżeli lek stosuje się w dawkach terapeutycznych. Praktycznie, o ile od-

stawia się lek w okresie dłuższym niż tydzień, co zaleca FDA [4], nie występują działania niepożądane [5].

PODSUMOWANIE

Pregabalina to ikona leków neuropsychiatrycznych. Część jej zastosowań to wskazania ściśle neurologiczne, a część – psychiatryczne.

Pregabalina jest w warunkach polskich nowym lekiem, mającym wysoką skuteczność przy względnie niewielkim ryzyku wywołania działań niepożądanych.

Najważniejszym wskazaniem do stosowania pregabaliny w psychiatrii są zaburzenia lękowe, zwłaszcza zespół lęku uogólnionego. Kiedy podaje się pregabalinę w tym wskazaniu, zyskuje się szybsze i skuteczniejsze działanie niż przy podawaniu leków przeciwdepresyjnych, a równocześnie unika się ryzyka uzależnienia, które występuje przy terapii benzodiazepinami.

Zastosowania typowo neurologiczne pregabaliny obejmują częściowe napady padaczkowe oraz wszelkiego rodzaju bóle neuropatyczne. Pregabalina posiada ponadto unikalną rejestrację w fibromialgii.

PIŚMIENNICTWO

1. Hoppa MB, Lana B, Margas W et al. $\alpha\delta$ expression sets presynaptic calcium channel abundance and release probability. *Nature* 2012 [doi: 10.1038/nature11033].
2. Aupperle RL, Tankersley D, Ravindran LN et al. Pregabalin effects on neural response to emotional faces. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 42.
3. EMA [online: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003880/human_med_001757.jsp&mid=WC0b01ac058001d124].
4. FDA [online: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021446s028lbl.pdf].
5. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014; 28(9): 835-854.
6. Álvarez E, Olivares JM, Carrasco JL et al. Clinical and economic outcomes of adjunctive therapy with pregabalin or usual care in generalized anxiety disorder patients with partial response to selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Gen Psychiatry* 2015; 14(1): 2.
7. 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(6): 422-430.

8. Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med* 2010; 11(3): 456-465.
9. Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(14): 1475-1482.
10. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinetics* 2010; 49(10): 661-669.
11. Kontoangelos KA, Kouzoupis AV, Ferentinos PP et al. Pregabalin for opioid-refractory pain in a patient with ankylosing spondylitis. *Case Rep Psychiatry* 2013; 2013: 912409 [doi: 10.1155/2013/912409].
12. Bhusal S, Diomampo S, Magrey MN. Clinical utility, safety, and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Drug Health Patient Saf* 2016; 8: 13-23.
13. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR et al; Pregabalin 1008-009 Study Group. Safety and Efficacy of Two Pregabalin Regimens for Add-on Treatment of Partial Epilepsy. *Neurology* 2005; 64: 475-480.
14. Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol* 2014; 10(3): 175-188.
15. Murrugh JW, Yaqubi S, Sayed S, Charney DS. Emerging Drugs for the Treatment of Anxiety. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015; 20(3): 393-406.
16. Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Bielski R. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26(4): 213-220.
17. Griffin E, Brown JN. Pregabalin for the Treatment of Restless Legs Syndrome. *Ann Pharmacother* 2016; 50(7): 586-591.
18. Oulis P, Konstantakopoulos G. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21(7): 1019-1029.
19. Kämmerer N, Lemenager T, Grosshans M et al. Pregabalin for the reduction of opiate withdrawal symptoms. *Psychiatr Prax* 2012; 39(7): 351-352.
20. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F et al. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(1): 35-39.
21. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6): CD010609 [doi: 10.1002/14651858.CD010609].
22. Marks DM, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Does Pregabalin Have Neuropsychotropic Effects?: A Short Perspective. *Psychiatry Investig* 2009; 6(2): 55-58.

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza
Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
02-495 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18