

# PREGABALIN V LÉČBĚ GENERALIZOVANÉ ÚZKOSTNÉ PORUCHY

souborný článek

Jiří Slíva

Ústav farmakologie 3. LF UK v Praze

**Kontaktní adresa:**

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.  
Ústav farmakologie 3. LF UK  
Ruská 87  
100 00 Praha 10  
e-mail: jiri.sliva@lf3.cuni.cz

## SOUHRN

**Slíva J. Pregabalin v léčbě generalizované úzkostné poruchy**

Pregabalin je bohatě využívanou látkou primárně se uplatňující v léčbě epilepsie. Její mechanismus účinku však postupně zavdal i využití v dalších indikacích – nejnověji jde o indikaci generalizované úzkostné poruchy (GAD). Pregabalin se zde ukazuje jako přinejmenším srovnatelně účinná alternativa k benzodiazepinům i zástupcům SSRI/SNRI. Současně však disponuje výrazně rychlejším nástupem účinku (např. oproti venlafaxinu). Oproti benzodiazepinům se naopak vyznačuje výrazně příznivějším bezpečnostním profilem, což dokládá nižší počet nemocných předčasně ukončujících léčbu. Zřejmý je též setrvalý charakter jeho účinku a možnost využití nikoliv pouze u GAD, ale též u somatických onemocnění, u kterých se anxieta vyskytuje jako komorbidita.

**Klíčová slova:** generalizovaná úzkostná porucha, GAD, pregabalin, úzkost, benzodiazepiny, SSRI, SNRI.

## SUMMARY

**Slíva J. Pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder**

Pregabalin has been a widely used substance, primarily in the treatment of epilepsy. However, its mechanism of action has gradually introduced its use in other indications – most recently it is an indication of generalized anxiety disorder (GAD). Pregabalin is shown to be at least a comparably effective alternative to both benzodiazepines and SSRIs/SNRIs. At the same time, however, it has a significantly faster onset of action (eg versus venlafaxine). In contrast to benzodiazepines, it has a significantly more favorable safety profile, as evidenced by the lower number of patients prematurely discontinuing treatment. The sustained nature of its effect and the possibility of its use not only in GAD but also in somatic diseases in which anxiety occurs as co-morbidity are also evident.

**Key words:** Generalized anxiety disorder, GAD, pregabalin, anxiety, benzodiazepines, SSRI, SNRI.

## ÚVOD

Generalizovaná úzkostná porucha (GAD) je v populaci časté onemocnění s celoživotní prevalencí okolo 5%. Léčba je samozřejmě komplexní a její nedílnou součástí je farmakoterapie. Ta stále zahrnuje především benzodiazepiny, které jsou zejména pro příznivější bezpečnostní profil nahrazovány buspironem či antidepresivy skupiny

SSRI a SNRI. V dané indikaci je možné využití rovněž pregabalinu, tj. látky známé především v léčbě epileptických záchvatů či neuropatické bolesti.

GAD se často vyskytuje i jako komorbidita řady somatických onemocnění, včetně těch postihujících nervový systém. To ostatně dokumentuje i skutečnost, že až 12% neurologických pacientů současně vyžaduje i psychiatrickou léčbu. Namísto je proto nasazení vhodné terapeutické

intervence spočívající jednak ve snaze o eliminaci vyvolávající příčiny, jednak v psychoterapii a/nebo nasazení účinné medikace.<sup>1</sup> Právě takovou medikací může být vedle zástupců SSRI/SNRI nejnověji také pregabalin.

## STRUČNĚ K PREGABALINU

Pregabalin je farmakologicky účinný S-enantiomer 3-isobutyl-gamaaminomáselné kyseliny. S vysokou afinitou se váže na  $\alpha_2\delta$  podjednotku napětově řízených kalciových kanálů, což zabrání influxu kalcia do nitra neuronového výběžku. S uvedenou podjednotkou mohou interagovat i některé L-aminokyseliny (L-leucin, L-methionin aj.). Tento proces vede k omezení fúze sekrečních vesikul s presynaptickou membránou, a tedy i k omezení následného uvolnění mediátorů do synaptické štěrby (zejm. glutamátu, substance P, noradrenalinu a peptidu CGRP (calcitonin gene-related peptide)); zmiňována je i přímá inhibice fúze vesikul s presynaptickou membránou.<sup>2–5</sup> Zřejmým důsledkem potlačeného vylití transmiterů do synaptické štěrby je zásadní snížení neuronální hyperexcitability a omezení abnormálně vznikající synchronizace akčních potenciálů jednotlivých neuronů.<sup>5</sup>

V porovnání s gabapentinem je však vazba pregabalinu ke zmiňované podjednotce vápníkového kanálu několikanásobně (3–10krát) vyšší (předpoklad vyššího terapeutického účinku).<sup>6</sup> U obou látek byla rovněž zaznamenána signifikantní inhibice kaliem evokovaného uvolnění acetylcholinu a serotoninu za nulového ovlivnění uvolnění dopaminu v řezech neokortexu.<sup>7</sup> Přestože je pregabalin strukturálně podobný GABA, nemá vazbu s  $GABA_A$ ,  $GABA_B$  nebo benzodiazepinovými receptory, nemění koncentraci GABA v mozku laboratorních zvířat ani akutně nepůsobí na vychytávání nebo degradaci GABA.

## KLINICKÉ ZKUŠENOSTI S PREGABALINEM U GAD

### Krátkodobá účinnost

Pregabalin je v literatuře označován mimo jiné též jako atypické anxiolytikum a jako takové je v posledních letech zkoumán a využíván v léčbě dospělých trpících generalizovanou úzkostnou poruchou. Obecně se v této indikaci vyznačuje poměrně rychlým nástupem účinku (okolo jednoho týdne), přinejmenším srovnatelnou účinností s benzodiazepiny a příznivým bezpečnostním profilem.<sup>8</sup>

Jakkoliv se může takové využití pregabalinu jevit jako novum, první práce s myšlenkou takového využití jsou už bezmála dvě dekády staré. Šlo o dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou klinickou studii, ve které nemocní s GAD byli randomizováni k léčbě pregabalinem 150 či 600 mg/den, lorazepamem 6 mg/den nebo placebem (n = 276). Studii dokončilo nejméně osob v rameni benzodiazepinu (59%). O poznání více nemocných studii dokončilo při užívání nižší dávky pregabalinu (71%), placebo (73%) a vyšší dávky pregabalinu (90%). Tomu odpovídá i zaznamenaná účinnost hodnocená pomocí Hamiltonovy škály úzkosti (HAM-A). Jak lorazepam, tak i pregabalin

byly signifikantně účinnější než placebo – pokles o 12,0 (lorazepam), 9,2 a 10,3 (pregabalin) a o 6,8 (placebo) bodu. Nejčastěji udávanou nežádoucí příhodou při volbě pregabalinu i lorazepamu byly ospalost a závratě (pozn. analogicky vyznívá též srovnání s dalšími benzodiazepiny<sup>9</sup>). Ani u jednoho nemocného nebyly hlášeny závažné nežádoucí účinky.<sup>10</sup> Velmi podobné výsledky přinesly i další klinické studie, ve kterých bylo jako komparátor zvoleno užívání placeba.<sup>11</sup>

Podstatný je též zaznamenaný **přínos pregabalinu v populaci seniorů** (n = 273; průměrný věk: 72 let; vstupní průměrná hodnota HRSA (The Hamilton Anxiety Rating Scale) skóre: 26) prokázaný v randomizované a placebem kontrolované osmítýdenní studii. Při volbě flexibilního dávkování v rozmezí 150 až 600 mg/den významně snižoval hodnotu HRSA (p = 0,007) v somatické i psychické komponentě, a to při nikterak nezměněném bezpečnostním profilu známém z dřívějších studií.<sup>12</sup>

### Dlouhodobá účinnost

Z klinického pohledu je nicméně důležité nikoliv pouze prokázání krátkodobé, nýbrž i dlouhodobé účinnosti. To přinesla multicentrická randomizovaná a placebem kontrolovaná dvojitě zaslepená studie s ambulantně léčenými nemocnými (n = 624) s GAD. Těm byl nasazen pregabalin 450 mg/den na 8 týdnů a v případě kladné odpovědi na léčbu došlo k randomizaci na skupinu placebo (n = 170) a skupinu pokračující v nastavené léčbě (n = 168) po dobu 24 týdnů. Primárně hodnoceným ukazatelem účinnosti byla doba do relapsu. U osob trvale užívajících pregabalin byla jeho hodnota signifikantně delší (p < 0,000 1). Na konci studie byl relaps zjištěn u 65% nemocných užívajících placebo, zatímco u pregabalinu šlo pouze o 42%, a to při dlouhodobě nezměněném bezpečnostním profilu, jenž byl ostatně velmi blízký placebu – infekce (14,9 vs. 11,2%), bolest hlavy (10,1 vs. 11,2%) a ospalost (6,0 vs. 0%).<sup>13</sup> Analogických závěrů se autor dobral i ve své pozdější práci u nemocných s generalizovanou sociální úzkostnou poruchou (n = 329). Nemocní zde po dobu 11 týdnů byli v randomizovaném uspořádání léčeni pregabalinem (300, 450 a 600 mg/den) či placebem. Oproti placebu zde však byl signifikantní přínos dosažen pouze při volbě nejvyšší dávky, a to při hodnocení Liebowitzovy škály sociální úzkosti: -29,8 vs. -19,7 (p = 0,009). Terapeutický účinek sice vzrůstal úměrně se zvyšující dávkou, u nižších dávek však nedosáhl statisticky významného rozdílu. Pregabalin byl účinný zejména ve zlepšení v oblasti strachu a stranění se společnosti.<sup>14</sup>

Dlouhodobou účinnost pregabalinu ve smyslu nižšího rizika relapsu (p = 0,04) za signifikantního zlepšení skóre na výše zmíněné škále úzkosti dále prokazují Greist et al. při léčbě pregabalinem v dávce 450 mg/den s celkovou dobou sledování 26 týdnů (n = 153).<sup>15</sup>

### Pregabalin versus SSRI/SNRI

Účinnost pregabalinu (300–600 mg/den) byla porovnávána oproti venlafaxinu-XR (75–225 mg/den), respektive oproti placebu ve dvojitě zaslepené 8týdenní studii (n = 374). Podávání pregabalinu bylo provázeno signifikantně výrazněj-

ším poklesem skóre HAM-A oproti placebo:  $-14,5 \pm 0,9$  vs.  $-11,7 \pm 0,9$  ( $p = 0,028$ ); přínos venlafaxinu-XR překvapivě nedosáhl oproti placebo na konci studie statisticky významného rozdílu. U pregabalínu byl zřejmý časný nástup účinku s dosažením signifikantního zlepšení již čtvrtý den léčby.<sup>16</sup> Zaznamenaný přínos venlafaxinu je tak v souladu s pozorováním starší studie ( $n = 421$ ). Zatímco účinnost pregabalínu byla zřetelná již v prvním týdnu, účinek venlafaxinu se dostavil teprve počínaje druhým týdnem. Četnost přerušení léčby z důvodu nežádoucích příhod byla nejvyšší u venlafaxinu (20,4 %) vs. pregabalín (6,2 % a 13,6 %) a placebo (9,9 %).<sup>17</sup> V jiné studii ( $n = 107$ ) byl pregabalín porovnáván se sertralinem. Zatímco se jeho účinek dostavil již v průběhu prvního týdne, účinek sertralinu nastoupil teprve po dvoutýdenním užívání; četnost nežádoucích účinků byla přítom u obou látek srovnatelná.<sup>18</sup>

Klinicky jistě velmi podstatné je konstatování, že pregabalín může být výrazně terapeuticky účinný i tehdy, jestliže dosavadní léčba SSRI/SNRI byla jen částečně účinná, nebo dokonce zcela neúčinná, a to s odkazem na závěry

dvojitě zaslepené a placebem kontrolované randomizované klinické studie ( $n = 356$ ).<sup>19</sup>

## ZÁVĚR

Terapeutický přínos pregabalínu v léčbě generalizované úzkostné poruchy se dnes opírá již o řadu dostatečně metodicky kvalitních klinických studií a nejnověji i zhodnocení na úrovni metaanalýzy.<sup>20</sup> Charakteristický pro něj je přinejmenším srovnatelný účinek oproti zástupcům SSRI/SNRI i benzodiazepinům a současně rychlý nástup (v průběhu prvního týdne) a příznivý bezpečnostní profil.<sup>21</sup> Ve výše uváděných studiích, respektive v jejich metaanalýze je četnost závažných nežádoucích účinků uváděna na úrovni placebo, s čímž ostatně úzce koreluje i četnost vysazení léčby z důvodu její nesnášenlivosti;<sup>20</sup> ba dokonce je četnost nuceného přerušení léčby nižší ve srovnání s benzodiazepiny<sup>10,22</sup> či venlafaxinem.<sup>17</sup> Pro tyto své vlastnosti si tak povolna hledá své místo i v této další terapeutické indikaci.

## LITERATURA

- Praško J, Doubek P, Dívěky T, Grambal A, Grambalová Z. Úzkostné poruchy v neurologii. *Neurologie pro praxi* 2010; 11: 265–270.
- Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain* 2003; 105: 133–141.
- Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 108–113.
- Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca<sup>2+</sup> channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 75–82.
- Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007; 73: 137–150.
- Gajraj NM. Pregabalin for pain management. *Pain Pract* 2005; 5: 95–102.
- Brawek B, Loffler M, Dooley DJ, Weyerbrock A, Feuerstein TJ. Differential modulation of K(+)-evoked (3) H-neurotransmitter release from human neocortex by gabapentin and pregabalin. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2008; 376: 301–307.
- Strawn JR, Geraciotti TD, Jr. The treatment of generalized anxiety disorder with pregabalin, an atypical anxiolytic. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3: 237–243.
- Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 229–241.
- Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 533–540.
- Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Pregabalin treatment of generalised anxiety disorder (GAD): three randomised, placebo controlled trials. *Eur Psychiatry* 2000; 15: S244.
- Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 389–394.
- Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 1057–1070.
- 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: 213–220.
- Greist JH, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Feltner D. Efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 26-week study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 243–251.
- 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.
- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. 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.
- Cvjetkovic-Bosnjak M, Soldatovic-Stajic B, Babovic SS, Boskovic K, Jovicevic M. Pregabalin versus sertraline in generalized anxiety disorder. An open label study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2120–2124.
- Rickels K, Shiovit TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 142–150.
- Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32: 49–55.
- Montgomery SA, Lyndon G, Almas M, Whalen E, Prieto R. Early improvement with pregabalin predicts endpoint response in patients with generalized anxiety disorder: an integrated and predictive data analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32: 41–48.
- 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.