

Anna Z. Antosik-Wójcicka, Łukasz Świącicki

Pregabalina w dawkach 300 mg/dobę i wyższych – bilans korzyści i ryzyka

Pregabalin at doses of 300 mg/day and higher – benefit and risk balance

II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Anna Z. Antosik-Wójcicka, II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: aantosik@ipin.edu.pl

Streszczenie

W artykule przedstawiono obszerny przegląd badań dotyczących stosowania pregabaliny, głównie w terapii zaburzeń lękowych, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu lęku uogólnionego. Zostały również krótko wspomniane inne możliwe zastosowania tego leku. Pregabalina jest ligandem podjednostki alfa-2-delta napięciowozależnych kanałów wapniowych zlokalizowanych na zakończeniach neuronów w mózgu i rdzeniu kręgowym. Przeprowadzono szereg badań wskazujących na to, że pregabalina to lek istotnie skuteczniejszy od placebo w terapii zespołu lęku uogólnionego, także przebiegającego z wyraźnymi nasilonymi objawami depresji. Oceniano różne dawki pregabaliny – od 150 do 600 mg/dobę. Niższe dawki (od 150 mg/dobę) są skuteczne w zwalczaniu psychicznych objawów lęku, jednak leczenie objawów somatycznych wymaga przeważnie stosowania dawek wyższych (300 i więcej mg/dobę). Pregabalina jest lekiem z reguły dobrze tolerowanym. Do najczęściej wymienianych objawów niepożądanych zalicza się zawroty głowy, senność i uczucie oszołomienia. Donoszono też o występowaniu objawów odstawiennych przy zbyt gwałtownym zmniejszaniu dawki leku. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na potencjał uzależniający pregabaliny, jednak wydaje się, że ryzyko nadużywania leku istnieje przede wszystkim w szczególnej podgrupie osób, które w przeszłości nadużywały substancji psychoaktywnych.

Słowa kluczowe: pregabalina, wysokie dawki, bezpieczeństwo

Abstract

The paper gives a broad review of studies on the use of pregabalin, mainly its potential in the therapy of anxiety disorders, with particular emphasis on generalized anxiety, while also briefly discussing its other possible applications. Pregabalin is a ligand for voltage-gated alpha-2-delta calcium channel subunits localised at presynaptic terminal regions in brain and spinal cord neurons. Multiple studies have demonstrated its higher efficiency over placebo in treating generalized anxiety disorder, including anxiety with aggravated depression symptoms. Different pregabalin doses, ranging from 150 to 600 mg/day, have been assessed, showing lower doses (starting from 150 mg/day) to be effective in treating the psychological symptoms of anxiety. Effective treatment of somatic symptoms, on the other hand, requires more aggressive dosing (doses of 300 mg/day and more). Pregabalin tends to be well tolerated, with the most commonly cited adverse effects including dizziness, drowsiness and confusion. There have also been reports of withdrawal symptoms following abrupt or rapid dose reduction. According to some authors, pregabalin can cause physical dependency, yet the risk for potential abuse seems to be present mainly in the group of patients with a history of psychoactive substance abuse.

Keywords: pregabalin, high doses, safety

WSTĘP

Pregabalina to pochodna kwasu gamma-aminomasłowego, która nie wykazuje działania podobnego do tego kwasu (Kavoussi, 2006). Substancja ta jest ligandem podjednostki alfa-2-delta napięciowo zależnych kanałów wapniowych zlokalizowanych w zakończeniach neuronów w mózgu i rdzeniu kręgowym (Ben-Menachem, 2004). Dzięki unikalnym właściwościom cząsteczki początek działania leku jest szybki, porównywalny do czasu działania benzodiazepin, co korzystnie odróżnia pregabalina od innych leków przeciwlękowych, które najczęściej mają odroczone początek działania. Wyniki badań wskazują, że w terapii zespołu lęku uogólnionego (*generalized anxiety disorder*, GAD) pregabalina jest równie skuteczna jak leki przeciwdepresyjne o działaniu serotonergicznym bądź skuteczniejsza od nich. Szeroki profil działania leku odpowiada za opisywane w wielu publikacjach i dowiedzione w badaniach klinicznych działanie przeciwpadaczkowe, modulujące impulsację bólową, przeciwlękowe (Ben-Menachem, 2004) i przeciwdepresyjne. Pomimo licznych prac badawczych dotyczących tego zagadnienia mechanizm działania pregabaliny wciąż nie jest do końca poznany. Nierozstrzygnięta pozostaje również kwestia odpowiedniego dawkowania leku. Zakres dawek terapeutycznych rozciąga się od 150 do 600 mg/dobę, jednak dawka poniżej 200 mg/dobę w większości badań okazywała się zbyt niska, by spowodować znaczącą redukcję objawów. W artykule zebrano i omówiono dane dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji leczenia pregabalina w różnych przedziałach dawek.

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO W TERAPII ZABURZEŃ LĘKOWYCH UOGÓLNIONYCH

Skuteczność pregabaliny w porównaniu z placebo w obserwacji krótkoterminowej (4–6 tygodni) w grupie pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń lękowych uogólnionych wykazali Feltner i wsp. (2003), Montgomery i wsp. (2006), Pande i wsp. (2003), Pohl i wsp. (2005) oraz Rickels i wsp. (2005). Wyniki wszystkich wymienionych badań wskazywały, że pregabalina jest istotnie statystycznie skuteczniejsza niż placebo. Pande i wsp., Feltner i wsp. oraz Rickels i wsp. oprócz placebo stosowali aktywny lek porównawczy (lek z grupy benzodiazepin – lorazepam lub alprazolam). Skuteczność aktywnego komparatora była porównywalna do skuteczności pregabaliny. Warto zaznaczyć, że w przypadku benzodiazepin nie można mówić o prawdziwej skuteczności w leczeniu lęku – środki te czasowo zmniejszają objawy lęku, ale na dłuższą metę nie pozwalają na leczenie zaburzeń lękowych, a nawet mogą istotnie pogarszać ich przebieg.

Najstarsze z przytaczanych badań oceniających skuteczność pregabaliny w terapii GAD zostało opublikowane przez Rickelsa i wsp. (2005). W badaniu zastosowano klasyczną

metodologię: losowy dobór do grup, metodę podwójnie ślepej próby, kontrolę placebo i aktywny lek porównawczy (alprazolam). W badaniu uczestniczyli pacjenci leczenia ambulatoryjnie z powodu GAD, u których liczba punktów w Skali Oceny Lęku Hamiltona (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) wynosiła w badaniu wstępnym co najmniej 20. Porównywano trzy dawki pregabaliny – 300 mg/dobę ($n = 91$), 450 mg/dobę ($n = 90$) i 600 mg/dobę ($n = 89$) – z alprazolamem w dawce 1,5 mg/dobę ($n = 93$) oraz placebo ($n = 91$). Czas trwania obserwacji wyniósł jedynie 4 tygodnie, stąd aby uzyskać wysoką docelową dawkę pregabaliny we wszystkich grupach, rozpoczynano leczenie od 300 mg/dobę, po 4 dniach zwiększano dawkę do 450 mg/dobę, a po tygodniu – do 600 mg/dobę. Tak szybkie zwiększanie dawki nie jest zgodne z zaleceniami producenta, może się bowiem wiązać ze wzrostem nasilenia działań niepożądanych i gorszą tolerancją leku. W cytowanym badaniu tolerancja okazała się jednak bardzo dobra: zarówno dawka 300 mg/dobę, jak i 450 mg/dobę były lepiej tolerowane niż placebo (różnica nieistotna statystycznie). Częstość przerywania kuracji z powodu działań niepożądanych wyniosła 3% w grupie leczonej pregabalina w dawce 300 mg/dobę, 8% w grupie przyjmującej 450 mg/dobę i 15% dla dawki 600 mg/dobę – w porównaniu z 10% w grupie placebo i 14% dla alprazolamu. Wszystkie badane dawki pregabaliny i alprazolam były skuteczniejsze od placebo, jeśli chodzi o wpływ na redukcję liczby punktów w HAM-A. Najskuteczniejsza okazała się pregabalina w dawce 300 mg/dobę – w tej grupie odsetek osób, które dobrze zareagowały na leczenie, był istotnie wyższy niż w grupie przyjmującej placebo i w grupie przyjmującej alprazolam. Szybkość działania pregabaliny była porównywalna do szybkości działania alprazolamu. Autorzy wskazują, że pregabalina we wszystkich ocenianych dawkach jest skuteczna w leczeniu psychicznych i somatycznych objawów lęku u osób z GAD, przy czym, jak wspomniano powyżej, dawki 600 i 450 mg/dobę nie były skuteczniejsze od dawki 300 mg/dobę; były natomiast, co warte odnotowania, dobrze tolerowane.

Rok później Montgomery i wsp. (2006) opublikowali wyniki innego wielośrodkowego, randomizowanego badania z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej placebo. Cel badania stanowiła ocena skuteczności pregabaliny w terapii GAD, aktywnym komparatorem była wenlafaksyna. Do badania zakwalifikowano pacjentów z wyraźnie nasilonymi objawami lękowymi – co najmniej 20 punktów w HAM-A. Chorych losowo przydzielono do czterech grup: leczeni pregabalina w dawce 400 mg/dobę ($n = 97$), pregabalina w dawce 600 mg/dobę ($n = 110$), wenlafaksyna w dawce 75 mg/dobę ($n = 113$) i przyjmujący placebo ($n = 101$). Oceny stanu psychicznego dokonywano raz na tydzień. Zarówno pregabalina w obu dawkach, jak i wenlafaksyna w dawce 75 mg/dobę okazały się istotnie skuteczniejsze od placebo, jeśli chodzi o redukcję liczby punktów w HAM-A po 6 tygodniach leczenia. Działanie pregabaliny można było zaobserwować istotnie

szybciej niż działanie wenlafaksyny. Skuteczność leku oceniano, biorąc pod uwagę odsetek w poszczególnych grupach badanych, u których po 6 tygodniach kuracji liczba punktów w HAM-A spadła o co najmniej 50%. Autorzy wykazali, że skuteczność pregabaliny w dawce 400 mg/dobę była porównywalna do skuteczności wenlafaksyny; zarówno pregabalina w dawce 400 mg/dobę, jak i wenlafaksyna w dawce 75 mg/dobę okazały się istotnie skuteczniejsze od placebo – w przeciwieństwie do pregabaliny w dawce 600 mg/dobę. Obie dawki pregabaliny były istotnie skuteczniejsze od wenlafaksyny, jeżeli chodzi o wpływ na somatyczne objawy lęku po tygodniu leczenia. Wpływ obu dawek pregabaliny i wenlafaksyny na psychiczne objawy lęku był podobny i istotnie większy niż wpływ placebo. Zdaniem autorów anksjolityczny efekt pregabaliny (stosowanej w monoterapii) jest porównywalny do efektu wenlafaksyny, jednak pregabalina działa szybciej i wyraźniej na obie składowe lęku: somatyczną i psychiczną (Montgomery *et al.*, 2008).

Cvijetkovic-Bosnjak i wsp. (2015) w swoim badaniu potwierdzili wysoką skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pregabalina w dawce 225 mg/dobę ($n = 47$) w zaburzeniach lękowych uogólnionych. W porównaniu z sertralina w dawce 150 mg/dobę ($n = 60$) poprawa podczas leczenia pregabalina była obserwowana szybciej, a skuteczność obu leków okazała się porównywalna. Działania niepożądane były krótkotrwałe i w większości przypadków przemijające, a ich nasilenie zależało od dawki. Działania niepożądane zaobserwowano łącznie u 28% pacjentów leczonych pregabalina i 27% pacjentów w grupie sertraliny. Do najczęściej odnotowywanych działań ubocznych w grupie przyjmującej pregabalina należały nudności (13%) i senność (10%).

Kasper i wsp. (2009) opublikowali wyniki badania porównującego skuteczność i tolerancję leczenia pregabalina (300–600 mg/dobę) z wenlafaksyna XR (w dawce 75–225 mg/dobę) oraz placebo u pacjentów z rozpoznaniem GAD. W badaniu wzięło udział 121 chorych leczonych pregabalina, 125 przyjmujących wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu i 128 otrzymujących placebo. Kryterium kwalifikacji stanowiło uzyskanie co najmniej 10 punktów w skali HAM-A. Ocenę stanu psychicznego przeprowadzano w dniu rozpoczęcia badania i po 4 dniach leczenia, a następnie co tydzień aż do zakończenia badania (8 tygodni). Autorzy wykazali, że pregabalina już w 4. dniu stosowania była istotnie skuteczniejsza zarówno od placebo, jak i od wenlafaksyny (w tym dniu dawka pregabaliny wynosiła 150 mg/dobę, a dawka wenlafaksyny – 75 mg/dobę). Po 8 tygodniach pregabalina była istotnie skuteczniejsza niż placebo, jeśli chodzi o wpływ na redukcję liczby punktów w HAM-A. Różnica między wenlafaksyna a placebo nie była istotna statystycznie, podobnie jak różnica między pregabalina a wenlafaksyna po 8 tygodniach leczenia, przy czym analizę wyników utrudnia wysoka skuteczność placebo (placebo okazało się podobnie skuteczne jak aktywne leki w innych badaniach z udziałem osób z GAD). Mogło to być spowodowane kwalifikowaniem do badania pacjentów ze stosunkowo niewielkim nasileniem objawów.

W badaniu Feltnera i wsp. (2008) oceniano skuteczność pregabaliny w zapobieganiu nawrotom GAD. Do badania zakwalifikowano osoby chorujące na GAD od przynajmniej roku, które dobrze zareagowały na leczenie pregabalina (450 mg/dobę). Po 8 tygodniach leczenia badani zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup: grupy kontynuującej kurację pregabalina w dawce 450 mg/dobę i grupy placebo. W badaniu oceniano czas do nawrotu GAD. W grupie otrzymującej placebo w 23. dniu już u połowy pacjentów można było rozpoznać ponowne wystąpienie objawów lękowych, a w momencie zakończenia badania (po 24 tygodniach) nawrót nastąpił aż u 65% chorych. W grupie leczonej pregabalina w chwili zakończenia badania objawy nawrotu były obecne u 42% osób, autorzy dowiedli zatem, że pregabalina jest skuteczniejsza od placebo w zapobieganiu nawrotowi GAD. W przytaczanym badaniu u więcej niż 5% uczestników występowały jedynie trzy objawy niepożądane: infekcje (pregabalina 14,9% vs placebo 11,2%), bóle głowy (10,1% vs 11,2%) i senność (6% vs 0%). Można zatem stwierdzić, że pomimo wysokiej dawki pregabaliny (450 mg/dobę) tolerancja leczenia była dobra.

Kasper i wsp. (2014) oceniali skuteczność długoterminową pregabaliny oraz nasilenie objawów odstawiennych i lęku „z odbicia” po zaprzestaniu 12-tygodniowego bądź 24-tygodniowego leczenia tym lekiem, stosowanym w dwóch zakresach dawek: wysokim (450–600 mg/dobę) i niskim (150–300 mg/dobę), oraz w porównaniu z aktywnym komparatorem – lorazepamem (3–4 mg/dobę). Do badania z podwójnie ślełą próbą włączono chorych z rozpoznaniem GAD o umiarkowanym i ciężkim nasileniu objawów, którzy dobrze zareagowali na leczenie pregabalina do 6. tygodnia kuracji. Początkowo pacjenci byli podzieleni na trzy grupy: 1) niska dawka pregabaliny, 2) wysoka dawka pregabaliny, 3) lorazepam. Po 12 tygodniach każda z grup została podzielona na kolejne dwie: pierwsza kontynuowała dotychczasowe leczenie przez 12 tygodni, w drugiej zaś najpierw zredukowano dawkę leku, a następnie do końca badania podawano placebo. W obu grupach otrzymujących pregabalina ryzyko objawów odstawiennych zarówno po krótszym, jak i po dłuższym okresie leczenia było niskie. Lęk „z odbicia” występował rzadko (0–6%), a jego obecność nie korelowała ani z długością leczenia, ani z dawką leku. Wyniki badania potwierdzają dotychczasowe obserwacje wskazujące na konieczność redukcji dawki pregabaliny przed jej całkowitym odstawieniem.

Do problemów istotnych klinicznie, ale rzadko uwzględnianych w badaniach należą częste występowanie wśród pacjentów z GAD objawów depresyjnych i niepełna skuteczność leków – działających głównie przeciwłękowo – w odniesieniu do towarzyszących objawów depresyjnych. Badanie przeprowadzone przez Steina i wsp. (2008) jest jednym z niewielu badań oceniających właśnie działanie przeciwdepresyjne pregabaliny w populacji pacjentów z GAD. Badanie miało charakter dokonanej *post hoc* analizy danych uzyskanych w sześciu badaniach klinicznych. Do udziału

w badaniu kwalifikowano pacjentów z GAD, którzy uzyskali w skali HAM-A co najmniej 20 punktów. Nasilenie objawów depresji określano na podstawie Skali Oceny Depresji Hamiltona w wersji 17-elementowej (Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D 17) oraz za pomocą czynnika Becha, stanowiącego sumę elementów HAM-D (oceniających obniżenie nastroju, poczucie winy, problemy w aktywności zawodowej, spowolnienie, lęk psychiczny i ogólne objawy somatyczne). Łącznie zakwalifikowano 210 chorych przyjmujących pregabalinę w dawce 150 mg/dobę, 455 zażywających pregabalinę w dawce 300–450 mg/dobę, 406 leczonych pregabalina w dawce 600 mg/dobę oraz 484 osoby otrzymujące placebo. We wszystkich grupach stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresji w porównaniu z grupą placebo, przy czym najlepszy wynik odnotowano u pacjentów leczonych pregabalina w dawce 300–450 mg/dobę. Zdaniem autorów uzyskane rezultaty dowodzą skuteczności pregabaliny w terapii objawów depresji występujących w przebiegu GAD.

Badanie to jest w niektórych aspektach podobne do pracy opublikowanej przez Olivaresa i wsp. (2015), z tym że do badania Olivaresa kwalifikowano osoby z silnymi objawami depresji, a pierwotnym miernikiem skuteczności pregabaliny był jej wpływ na objawy lęku, nie zaś na objawy depresji.

BEZPIECZEŃSTWO ŁĄCZENIA PREGABALINY Z LEKAMI PRZECIWDEPRESYJNYMI

W populacji osób dorosłych cierpiących na depresję lęk może być zarówno jednym z objawów, jak i kluczową składową towarzyszącą depresji zaburzeń lękowych. Badanie przeprowadzone przez Byers i wsp. (2010) wykazało, że u znacznego odsetka pacjentów z depresją występują objawy lękowe, a u dwóch trzecich objawy te w ciągu całego życia spełniają kryteria rozpoznania zaburzeń lękowych uogólnionych. U chorych w podeszłym wieku lęk manifestuje się często poprzez silnie wyrażone objawy somatyczne: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, wzmożone napięcie mięśniowe. Podczas terapii lekami przeciwdepresyjnymi, mimo poprawy w zakresie objawów depresyjnych, często nie udaje się w tej populacji chorych uzyskać znaczącej poprawy w zakresie objawów lękowych, a obecność przetrwałych objawów fizycznych i psychicznych lęku upośledza znacząco funkcjonowanie psychofizyczne pacjentów, zwiększając ryzyko nawrotu objawów.

Wyniki 12-tygodniowego badania ($n = 94$), które miało na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa stosowania oraz tolerancji pregabaliny w dawce 225 mg/dobę dodanej do stosowanego poprzednio leczenia przeciwdepresyjnego (Karaikos *et al.*, 2013) w populacji pacjentów w wieku powyżej 60 lat leczonych z powodu depresji z towarzyszącymi zaburzeniami lękowymi uogólnionymi, wskazują na duży potencjał pregabaliny stosowanej jako terapia dodana. Skuteczność leczenia skojarzonego pregabalina i lekiem

przeciwdepresyjnym była znacząco wyższa od skuteczności terapii samym lekiem przeciwdepresyjnym – zarówno w odniesieniu do somatycznej, jak i psychicznej komponenty objawów lękowych, a także ocenianej łącznie skuteczności przeciwdepresyjnej. Skuteczność pregabaliny obserwowano już w 2. tygodniu badania i utrzymywała się ona przez całe 12 tygodni. Lek był ogólnie dobrze tolerowany, żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu działań niepożądanych. Według autorów pregabalina jest skuteczna w terapii depresji i lęku w populacji pacjentów w podeszłym wieku.

Zdaniem Reinhold i Rickelsa (2015) w przypadku braku pełnej poprawy w trakcie monoterapii w populacji pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń lękowych uogólnionych można rozważyć strategię augmentacyjną w postaci dołączenia atypowych leków przeciwpsychotycznych, buspiroanu lub pregabaliny.

Skuteczność stosowania takiej strategii została wcześniej udowodniona w badaniu przeprowadzonym przez Rickelsa i wsp. (2012). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny jako leczenia dodanego do terapii selektywnym inhibitorem zwrotnego wychwyty serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) – escitalopram lub paroksetyna – albo wenlafaksyną XR w populacji pacjentów z GAD, u których nie zaobserwowano optymalnej reakcji na dotychczasowe leczenie. Do badania włączano pacjentów ze znacznym nasileniem objawów ($\text{HAM-A} \geq 22$), którzy po 8 tygodniach przyjmowania escitalopramu, paroksetyny bądź wenlafaksyny XR uzyskali tylko częściową poprawę. Uczestników podzielono na dwie grupy: 1) osoby otrzymujące oprócz dotychczasowego leczenia placebo i 2) osoby otrzymujące oprócz dotychczasowego leczenia pregabalina. Odsetek reakcji na leczenie (ponad 50-procentowa redukcja punktacji w HAM-A) oceniany po 8 tygodniach był istotnie wyższy w grupie pregabaliny w porównaniu z grupą placebo. Stosowane w badaniu dawki pregabaliny oscylowały między 335 mg/dobę (średnia dawka w 2. tygodniu) a 495 mg/dobę (średnia dawka w 6. tygodniu). Tolerancja leczenia była dobra, jedynie cztery objawy niepożądane występowały z częstością powyżej 3%: zawroty głowy (pregabalina 11,7% vs placebo 5,7%), bóle głowy (9,4% vs 4,0%), senność (8,3% vs 3,4%) i nadmierne uspokojenie, sedacja (3,9% vs 4,0%). Chociaż u większości pacjentów, którzy dobrze zareagowali na leczenie pregabalina, utrzymywały się objawy resztkowe, niepozwalające na stwierdzenie remisji, na podstawie wyników badania wolno stwierdzić, że dodanie pregabaliny do otrzymywanego leczenia przeciwdepresyjnego może być u pacjentów z GAD skuteczną i bezpieczną strategią terapeutyczną. Wnioski te zostały kilka lat później potwierdzone w pracy opublikowanej przez Schaffer i wsp. (2013) – było to badanie otwarte dotyczące zastosowania pregabaliny w leczeniu skojarzonym w fazie ostrej i leczeniu podtrzymującym w populacji chorych z epizodem lekoopornej depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

SKUTECZNOŚĆ PREGABALINY W INNYCH ZABURZENIACH

Skuteczność pregabaliny badano również we wskazaniach, które nie są zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania tej substancji leczniczej.

Wyniki badania z randomizacją i grupą kontrolną przyjmującą placebo przeprowadzonego przez Ramzy'ego (2017) w grupie 75 kobiet cierpiących na fibromialgię wskazują, że pregabalina w niskiej dawce 75 mg/dobę może być bezpiecznie łączona z takimi lekami przeciwdepresyjnymi, jak amitryptylina (25 mg/dobę), wenlafaksyna (75 mg/dobę) oraz paroksetyna (25 mg/dobę). Najbardziej skuteczne w leczeniu fibromialgii, a zarazem dobrze tolerowane okazało się leczenie skojarzone pregabalina i paroksetyna. Przedwczesne zakończenie leczenia z uwagi na towarzyszące leczeniu działania niepożądane zdarzało się najczęściej podczas kuracji pregabalina i wenlafaksyna.

Skuteczność pregabaliny w leczeniu fibromialgii potwierdzili także Tzellos i wsp. (2010) oraz Crofford (2005). Dane pochodzące z badań nad zastosowaniem pregabaliny w populacji pacjentów z fibromialgią (Tzellos *et al.*, 2010) wskazują na podobną tolerancję dawek 300 mg/dobę, 450 mg/dobę i 600 mg/dobę oraz ryzyko wystąpienia takich objawów niepożądanych, jak nudności, senność, suchość w ustach, przyrost masy ciała czy obrzęki obwodowe. Działania niepożądane były powodem przerwania terapii pregabalina u jednego na czterech pacjentów ($n = 2040$). Dawką, która wykazywała największą skuteczność w leczeniu fibromialgii, była dawka 450 mg/dobę.

Feltner i wsp. (2011), Karaiskos i wsp. (2013) oraz Pande i wsp. (2004) potwierdzili skuteczność pregabaliny w zespole lęku społecznego.

Analiza łączna danych z 19 badań klinicznych z randomizacją i kontrolą placebo (Pérez *et al.*, 2017) potwierdziła skuteczność pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego – niezależnie od jego przyczyny (analizowano skuteczność pregabaliny w bolesnej neuropatii cukrzycowej, neuralgii po zakażeniu wirusem opryszczki, bólu pourazowym, bólu po zabiegach operacyjnych) i niezależnie od czasu trwania choroby/czasu utrzymywania się dolegliwości bólowych.

Obserwacje Totha (2014) dotyczące stosowania pregabaliny w terapii bólu neuropatycznego wskazują na dobrą tolerancję leczenia pregabalina w zakresie dawek 150–600 mg/dobę, przy czym wyższe dawki (300–600 mg/dobę), chociaż były bardziej skuteczne, powodowały częstsze pojawianie się takich działań niepożądanych, jak nudności czy senność. Objawy takie obserwowano u co najmniej 10% pacjentów w każdej z badanych populacji (przy analizie z podziałem na grupy wiekowe oraz zakresy dawek). U 9–14% pacjentów przyjmujących pregabalina i 4–7% pacjentów otrzymujących placebo przerwano terapię, głównie z uwagi na działania niepożądane.

Częstość występowania nudności oceniono na 3%, senności – na 2–3%. Niewyraźne widzenie zgłosiło 7% chorych leczonych pregabalina (w grupie placebo 2%), jednak

przy kontynuacji terapii pregabalina objaw ten ustępował w miarę upływu czasu. Skuteczność i dobrą tolerancję dawki 600 mg/dobę w terapii bolesnej neuropatii cukrzycowej potwierdzili także Arezzo i wsp. (2008).

Toth (2014) wskazuje na potrzebę powolnego i stopniowego zmniejszania dawek, gdy planowane jest odstawienie pregabaliny. Objawy odstawiennicze przy gwałtownym przerwaniu terapii pregabalina mogą przypominać objawy występujące w przebiegu alkoholowego lub benzodiazepinowego zespołu abstynencyjnego (choć inni autorzy piszą, że objawy takie występują bardzo rzadko).

Oulis i wsp. (2011) wykazali z kolei skuteczność pregabaliny w dawkach 225–675 mg/dobę (średnio na zakończenie badania 405 mg/dobę) stosowanej jako lek dodany do kuracji złożonej z SSRI i leku przeciwpsychotycznego w terapii lekoopornego zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego (*obsessive-compulsive disorder*, OCD), przy czym konieczne są dalsze prace weryfikujące możliwość zastosowania pregabaliny w tym schorzeniu.

TOLERANCJA PREGABALINY

Autorzy prac dotyczących tolerancji i bezpieczeństwa terapii pregabalina są zgodni co do tego, że lek jest dobrze tolerowany. W badaniach kontrolowanych częstość przerywania kuracji z powodu objawów niepożądanych zwykle nie przekracza 10%, czyli pozostaje na poziomie placebo. Wyższa częstość przerywania terapii zdarza się jedynie w populacjach przyjmujących najwyższe dawki leku (300, 450, 600 mg/dobę).

Zaccara i wsp. (2011) przeszukali bazy MEDLINE, EMBASE i Cochrane, by znaleźć badania z randomizacją i kontrolą placebo (38 badań) oceniające skuteczność terapeutyczną pregabaliny w populacji osób dorosłych, a następnie ocenić bezpieczeństwo terapii tym lekiem oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W 51% analizowanych badań terapia pregabalina była związana z obecnością działań niepożądanych. Do najczęstszych należały nudności, zawroty głowy, zaburzenia koordynacji, ataksja, zaburzenia widzenia, senność i zaburzenia koncentracji uwagi. Objawy te zależały od dawki. Nie znaleziono związku między ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych a terapią pregabalina.

French i wsp. (2003) oceniali liczbę działań niepożądanych i odsetek przerywania terapii w grupie pacjentów przyjmujących placebo oraz w grupach otrzymujących pregabalina w dawkach 50 mg/dobę, 150 mg/dobę, 300 mg/dobę i 600 mg/dobę (badanie prowadzono w populacji chorych leczonych z powodu napadów padaczkowych częściowych). Odsetek przerywania leczenia z powodu wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych wyniósł odpowiednio 5% (grupa placebo), 7% (grupa przyjmująca pregabalina w dawce 50 mg/dobę), 1% (pregabalina w dawce 150 mg/dobę), 14% (pregabalina w dawce 300 mg/dobę) i 24% (pregabalina w dawce 600 mg/dobę). Dawki 300 i 600 mg/dobę okazały się najskuteczniejsze klinicznie.

Na szczególną uwagę zasługuje międzynarodowe (13 krajów), wielośrodkowe (45 ośrodków), 12-tygodniowe badanie z randomizacją i podwójnie ślepą próbą przeprowadzone w populacji chorych z napadami drgawkowymi częściowymi, którego wyniki opublikowali Arroyo i wsp. (2004). Celem badania była m.in. ocena tolerancji pregabaliny podawanej w dawce 150 mg/dobę oraz 600 mg/dobę w porównaniu z placebo. Pomimo ogólnie dobrej tolerancji pregabaliny liczba działań niepożądanych obserwowanych w grupie przyjmującej lek w dawce 600 mg/dobę była znacząco wyższa niż w grupie przyjmującej go w dawce 150 mg/dobę i w grupie placebo. Co istotne, większość działań niepożądanych miała łagodne nasilenie. Odsetek przerwania terapii z uwagi na działania niepożądane w grupie otrzymującej dawkę 600 mg/dobę wyniósł 18,5% – w porównaniu z 10% w grupie otrzymującej 150 mg pregabaliny na dobę i 6,2% w grupie placebo.

Metaanaliza 195 badań z randomizacją i kontrolą placebo (Zaccara *et al.*, 2017) pozwoliła na porównanie bezpieczeństwa i tolerancji leczenia pregabaliną z bezpieczeństwem i tolerancją innych leków przeciwpadaczkowych (brano pod uwagę m.in. gabapentynę, lamotryginę oraz okskarbazepinę). Tolerancja leczenia okskarbazepiną i pregabaliną okazała się gorsza niż terapii gabapentyną i lamotryginą. Należy zauważyć, że w analizie zestawiono porównywalne klinicznie dawki leków.

Diaper i wsp. (2013) potwierdzili bezpieczeństwo kardiologiczne stosowania pregabaliny (200 mg/dobę). W porównaniu z wenlafaksyną i placebo pregabalina nie wpływała na spoczynkowe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi oraz tętno.

W przypadku leczenia pregabaliną trzeba mieć na uwadze, że klirens osoczowy i nerkowy tego leku są wprost proporcjonalne do klirensu kreatyniny. Płeć nie wpływa na stężenie pregabaliny w osoczu, natomiast jej klirens zmniejsza się wraz z wiekiem pacjenta, więc osoby starsze mogą wymagać obniżenia dawki leku ze względu na mniejszą sprawność nerek. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego grupę, w której podczas leczenia pregabaliną należy zachować szczególną ostrożność, stanowią chorzy z zaburzeniami czynności nerek.

W procesie zwiększania i redukowania dawki powinno się uwzględniać klirens kreatyniny. Zwykle zaleca się schemat: klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min – dawka początkowa 150 mg/dobę, dawka maksymalna 600 mg/dobę podawana w 2–3 dawkach podzielonych; klirens kreatyniny 30–60 ml/min – dawka początkowa 75 mg/dobę, dawka maksymalna 300 mg/dobę podawana w 2–3 dawkach podzielonych; klirens kreatyniny 15–30 ml/min – dawka początkowa 25–50 mg/dobę, dawka maksymalna 150 mg raz na dobę lub w 2 dawkach podzielonych; klirens kreatyniny < 15 ml/min – dawka początkowa 25 mg/dobę, dawka maksymalna 75 mg raz na dobę.

Zdaniem niektórych autorów (Randinitis *et al.*, 2003) przy klirensie kreatyniny w przedziale 30–60 ml/min dawkę pregabaliny należy zredukować o połowę. Nie ma konieczności

modyfikacji dawki u osób z upośledzoną czynnością wątroby, ponieważ pregabalina nie jest metabolizowana przez wątrobę.

Brak istotnych klinicznie interakcji lekowych i bezpieczeństwo terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi potwierdzili w populacji pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi Brodie i wsp. (2005). Chorzy biorący udział w badaniu przyjmowali pregabalinę w dawce 600 mg/dobę w skojarzeniu z otrzymywanym dotąd leczeniem kwasem walproinowym, fenytoiną, lamotryginą lub karbamazepiną. Autorzy dowiedli, że dołączenie pregabaliny nie wpłynęło na stężenia leków w stanie stacjonarnym (stężenie stacjonarne – stężenie leku albo metabolitu występujące we krwi i w tkankach po osiągnięciu stanu stacjonarnego; w przedziale dawkowania oscyluje ono między wartością maksymalną a minimalną), zaś parametry farmakokinetyczne oceniane w grupie pacjentów przyjmujących samą pregabalinę były takie same jak w grupie otrzymującej leczenie skojarzone; pregabalina może być zatem bezpiecznie stosowana w leczeniu skojarzonym z kwasem walproinowym, lamotryginą, fenytoiną oraz karbamazepiną.

PODSUMOWANIE

Wyniki licznych badań dowodzą skuteczności pregabaliny w leczeniu GAD – zarówno w odniesieniu do fazy ostrej, jak i zapobiegania nawrotom (Anderson *et al.*, 2014; Montgomery *et al.*, 2017; Montgomery *et al.*, 2008; Rickels *et al.*, 2006). Skuteczność leku jest porównywalna do skuteczności wenlafaksyny i benzodiazepin (alprazolamu i lorazepamu), a początek działania pojawia się równie szybko jak w trakcie terapii lekami z grupy benzodiazepin. Przewaga pregabaliny nad innymi lekami przeciwlękowymi i przeciwdepresyjnymi przejawia się w bardzo dobrej tolerancji oraz braku istotnych klinicznie interakcji lekowych. Pregabalina *in vitro* nie hamuje metabolizmu leków, nie wiąże się z białkami osocza i nie podlega interakcjom farmakokinetycznym. Wyniki badań wskazują na brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między pregabaliną a fenytoiną, karbamazepiną, kwasem walproinowym, lamotryginą, gabapentyną, lorazepamem, oksykodonem i etanolem (Brodie *et al.*, 2005). Rezultaty metaanaliz wskazują, że działania niepożądane pojawiające się w trakcie terapii pregabaliną są w większości przypadków łagodne i przemijające. W zakresie dawek terapeutycznych lek jest dość dobrze tolerowany, tolerancja pogarsza się wraz ze wzrostem dawki. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zawroty głowy i senność, zwykle występujące w pierwszych dniach kuracji (Zaccara *et al.*, 2012). W zakresie dawek 300–600 mg/dobę lek łagodzi zarówno psychiczne, jak i somatyczne objawy lęku, a ponadto zmniejsza nasilenie objawów depresyjnych, zaburzeń snu i dolegliwości bólowych. Skuteczność pregabaliny wykazano zarówno w monoterapii, jak i w ramach leczenia dodanego do SSRI/SNRI (*serotonin norepinephrine*

reuptake inhibitor – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) u pacjentów niereagujących na dotychczasowe leczenie farmakologiczne.

Podczas stosowania pregabaliny powinno się zwracać uwagę na ewentualne objawy zespołu uzależnienia. Doniesienia na ten temat nie są wprawdzie jednoznaczne (doniesienia o korzystnych efektach zastosowania pregabaliny w leczeniu objawów zespołu abstynencyjnego po odstawieniu benzodiazepin przeplatają się z doniesieniami o nadużywaniu/używaniu szkodliwym/stosowaniu nieterapeutycznych dawek pregabaliny w celach rekreacyjnych) (Oulis *et al.*, 2014). Ryzyko uzależnienia jest wprawdzie niewielkie, ale wyraźnie rośnie u osób, które były albo są uzależnione od substancji psychoaktywnych. Potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem pregabaliny wiąże się z możliwym wpływem leku na układ nagrody (Schifano, 2014), przy czym Schifano ocenia, że ryzyko uzależnienia przy przyjmowaniu dawek terapeutycznych u pacjentów bez uzależnienia od substancji psychoaktywnych w wywiadzie jest niższe niż w przypadku benzodiazepin, opioidów, stymulantów – zarówno nielegalnych, jak i zażywanych ze wskazań lekarskich – oraz alkoholu. Gahr i wsp. (2013) wskazują jednak, że należy zachować szczególną ostrożność przy przepisywaniu pregabaliny chorym uzależnionym w przeszłości od jakichkolwiek substancji psychoaktywnych. Zakres dawek terapeutycznych rozciąga się od 150 do 600 mg/dobę, przy czym wydaje się, że najniższe dawki, choć najlepiej tolerowane, mają wyraźnie mniejszą skuteczność niż dawki 300–450 mg/dobę (Świącicki, 2015). Dane dotyczące zależności między dawką a skutecznością kliniczną nie są w przypadku pregabaliny jednoznaczne. W niektórych populacjach pacjentów wyraźne korzyści terapeutyczne przynosi dopiero zastosowanie dawki maksymalnej – 600 mg/dobę. Dawkowanie poniżej 200 mg/dobę okazuje się zwykle zbyt niskie. Bech (2007), który dokonał analizy łącznej wyników czterech badań z randomizacją i grupą kontrolną przyjmującą placebo, odkrył zależność między dawką a skutecznością w zakresie redukcji punktacji w skali HAM-A i poprawy snu (zestawiono ze sobą grupy pacjentów przyjmujących 150 oraz 200–600 mg/dobę). Lydiard i wsp. (2010) wskazują zaś na zależność między skutecznością w zakresie somatycznych i psychicznych objawów lęku a dawką. Zależność ta była widoczna w zakresie dawkowania 150–300 mg/dobę, w wyższym przedziale dawek osiągała plateau. Dawka 150 mg/dobę wydaje się zbyt niska – pozwalała wprawdzie na uzyskanie poprawy w zakresie psychicznych objawów lęku, jednak nie była wystarczająca, aby spowodować poprawę w zakresie objawów somatycznych. Wojtera i Sobów (2016) na podstawie analizy danych z piśmiennictwa wskazują, że w codziennej praktyce lekarskiej nie trzeba się bać dawek z wyższych przedziałów terapeutycznych, jeśli istnieje konieczność ich zastosowania, a pacjent odnosi wyraźną korzyść z takiego leczenia.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Anderson C, George D, Quante A: Pregabalin in acute treatment of anxious depression: a case series. *Psychiatry Res* 2014; 215: 246–248.
- Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L et al.: Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol* 2008; 8: 33.
- Arroyo S, Anhut H, Kugler AR et al.; Pregabalin 1008-011 International Study Group: Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 20–27.
- Bech P: Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 163–168.
- Ben-Menachem E: Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45 Suppl 6: 13–18.
- Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL et al.: Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1407–1413.
- Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE et al.: High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 489–496.
- Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ et al.; Pregabalin 1008-105 Study Group: Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264–1273.
- Cvjetkovic-Bosnjak M, Soldatovic-Stajic B, Babovic SS et al.: Pregabalin versus sertraline in generalized anxiety disorder. An open label study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2120–2124.
- Diaper A, Rich AS, Wilson SJ et al.: Changes in cardiovascular function after venlafaxine but not pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled study of orthostatic challenge, blood pressure and heart rate. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28: 562–575.
- 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.
- Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizer E et al.: 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.
- Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R et al.: Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 18–28.
- French JA, Kugler AR, Robbins JL et al.: Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60: 1631–1637.
- Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C et al.: Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1335–1342.
- Karaiskos D, Pappa D, Tzavellas E et al.: Pregabalin augmentation of antidepressants in older patients with comorbid depression and generalized anxiety disorder – an open-label study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28: 100–105.
- 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.
- Kasper S, Iglesias-García C, Schweizer E et al.: Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 685–695.
- Kavoussi R: Pregabalin: from molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16 Suppl 2: S128–S133.
- Lydiard RB, Rickels K, Herman B et al.: Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic

- symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 229–241.
- Montgomery SA, Lyndon G, Almas M et al.: 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.
- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg 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.
- Montgomery S, Chatamra K, Pauer L et al.: Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 389–394.
- Olivares JM, Álvarez E, Carrasco JL et al.: Pregabalin for the treatment of patients with generalized anxiety disorder with inadequate treatment response to antidepressants and severe depressive symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 2015; 30: 265–271.
- Oulis P, Kalogerakou S, Anyfandi E et al.: Cognitive effects of pregabalin in the treatment of long-term benzodiazepine-use and dependence. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 224–229.
- Oulis P, Mourikis I, Konstantakopoulos G.: Pregabalin augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 221–224.
- 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, Feltner DE, Jefferson JW et al.: Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 141–149.
- Pérez C, Latymer M, Almas M et al.: Does duration of neuropathic pain impact the effectiveness of pregabalin? *Pain Pract* 2017; 17: 470–479.
- Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR et al.: 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.
- Ramzy EA: Comparative efficacy of newer antidepressants in combination with pregabalin for fibromyalgia syndrome: a controlled, randomized study. *Pain Pract* 2017; 17: 32–40.
- Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW et al.: Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 277–283.
- Reinhold JA, Rickels K: Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 1669–1681.
- 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.
- Rickels K, Rynn M, Iyengar M et al.: Remission of generalized anxiety disorder: a review of the paroxetine clinical trials database. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 41–47.
- Rickels K, Shiovit TM, Ramey TS et al.: Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 142–150.
- Schaffer LC, Schaffer CB, Miller AR et al.: An open trial of pregabalin as an acute and maintenance adjunctive treatment for outpatients with treatment resistant bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013; 147: 407–410.
- Schifano F: Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs* 2014; 28: 491–496.
- Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F et al.: Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 422–430.
- Święcicki Ł: Pregabalina w terapii zaburzeń lękowych. *Psychiatr Psychol Klin* 2015; 15: 141–147.
- Toth C: Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5: 38–56.
- Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG et al.: Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 639–656.
- Wojtera M, Sobów T: Stosowanie pregabaliny w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych. Czy należy bać się wysokich dawek? *Psychiatr Psychol Klin* 2016; 16: 91–98.
- Zaccara G, Gangemi P, Perucca P et al.: The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* 2011; 52: 826–836.
- Zaccara F, Giovannelli F, Giorgi FS et al.: Tolerability of new antiepileptic drugs: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 811–817.
- Zaccara G, Perucca P, Gangemi PF: The adverse event profile of pregabalin across different disorders: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 903–912.