

Startuj nisko, mierz wysoko. Rola dawek w skutecznej terapii pregabalina

Start low, aim high. The role of doses in successful pregabalin therapy

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków, Polska

² Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Jarosław Woróń, Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski UJ CM, ul. Grzegorzewska 16, 31-531 Kraków

ORCID iD

Jarosław Woróń <https://orcid.org/0000-0003-3688-1877>

Streszczenie

Pregabalina należy do grupy leków przeciwpadaczkowych działających na podjednostkę alfa-2-delta białka G kanału wapniowego regulowanego napięciem. Za sprawą swojego efektu farmakologicznego zmniejsza stężenie jonów wapnia w komórkach ośrodkowego układu nerwowego oraz nasila procesy hamowania pre- i postsynaptycznego w ośrodkowym układzie nerwowym, co przekłada się wprost na działanie kliniczne. Coraz szersze wskazania do stosowania pregabaliny – nie tylko w leczeniu bólu neuropatycznego, ale także w neurologii i psychiatrii – powodują, że lek przyjmuje coraz więcej pacjentów o różnej charakterystyce farmakokinetycznej. Leczenie pregabalina można zaczynać od mniejszych dawek, wynoszących 25–50–75 mg jednorazowo. Następnie należy powoli zwiększać dawkę do dawki skutecznej i dobrze tolerowanej. Konieczność zmniejszenia dawek może wystąpić u chorych z niewydolnością nerek. Dawkowanie pregabaliny u pacjentów w wieku podeszłym jest zgodne ze schematem dla osób dorosłych, ale wydłuża się okres miareczkowania. Warto przypomnieć, że rekomendowana dawka leku w przypadku bólu neuropatycznego wynosi 300–600 mg na dobę. W celu zapewnienia optymalnej skuteczności i redukcji ryzyka działań niepożądanych konieczna jest zatem dostępność zróżnicowanych dawek. Z uwagi na profil farmakokinetyczny pregabaliny zindywidualizowane stosowanie wymaga dostępności postaci leku w różnych dawkach. Ma to istotne znaczenie – szczególnie z uwagi na liniową farmakokinetykę leku, która pozwala znacznie efektywniej niż w przypadku gabapentyny dochodzić do dawek skutecznych i równocześnie dobrze tolerowanych przez pacjenta, co z kolei jest warunkiem zdyscyplinowania w farmakoterapii.

Słowa kluczowe: pregabalina, terapia, dawkowanie, ból neuropatyczny, zespół lęku uogólnionego, GAD

Abstract

Pregabalin belongs to a group of anti-epileptic drugs that act on the alpha 2/delta subunit of the G protein of voltage-gated calcium channels. As a consequence of its pharmacological effect, pregabalin reduces the levels of intracellular calcium ions and enhances pre- and postsynaptic inhibition in the central nervous system, which translates directly into its clinical action. The expanding indications for pregabalin, not only in the treatment of neuropathic pain, but also in neurology and psychiatry, mean that the drug is accepted by an increasing number of patients with different pharmacokinetic characteristics. Pregabalin treatment can be started at lower doses of 25–50–75 mg at a time, and then slowly up-titrated to an effective and well-tolerated dose. Doses may also need to be reduced in patients with renal insufficiency. Pregabalin dosing in elderly patients is based on an established adult regimen, but with a prolonged titration period. It is worth recalling that the recommended dose of pregabalin in the case of neuropathic pain should be 300–600 mg per day. Therefore, different doses of the drug are needed to ensure optimal efficacy and reduce the risk of side effects. Considering the pharmacokinetic profile of pregabalin, the drug should be available in various doses for individualised use. This is of particular importance due to its linear pharmacokinetics, which allows achieving doses that are effective and well-tolerated by the patient in a much more effective way than in the case of gabapentin, which in turn is a condition for compliance.

Keywords: pregabalin, therapy, dosage, neuropathic pain, generalised anxiety disorder, GAD

WSTĘP

Pregabalina należy do grupy leków przeciwpadaczkowych działających na podjednostkę alfa-2-delta białka G kanału wapniowego regulowanego napięciem (*voltage-gated calcium channel*, VGCC). W zakresie struktury i budowy chemicznej przypomina kwas gamma-aminomasłowy, aczkolwiek warto przypomnieć, że nie wykazuje efektu farmakologicznego w układzie GABA-ergicznym. Efekt farmakologiczny pregabaliny sprawia, że zmniejsza ona stężenie jonów wapnia w komórkach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz nasila procesy hamowania pre- i postsynaptycznego w OUN, co przekłada się wprost na działanie kliniczne (Goldberg i McGee, 2011; van Hecke *et al.*, 2014; Torrance *et al.*, 2013). Jednymi z istotniejszych efektów działania pregabaliny są ograniczenie uwalniania neuroprzebieżników probólowych z pęcherzyków cytoplazmatycznych do szczeliny synaptycznej i redukcja stężenia tych neuroprzebieżników w szczelinie synaptycznej oraz zmniejszenie pobudliwości i nadwrażliwości neuronów rdzeniowych i na poziomie ponadrdzeniowym.

Ponadto pregabalina wpływa na aktywację – na poziomie mózgowia – zstępującego układu noradrenergicznego, a w rezultacie wykazuje zdolność do zwiększania stężenia noradrenaliny w płynie mózgowo-rdzeniowym, co także przekłada się na efekt antynocycyptywny (Colloca *et al.*, 2017; Goldberg i McGee, 2011; Treede *et al.*, 2008).

Pregabalina stosowana u pacjentów z bólem neuropatycznym redukuje stopień sensytyzacji ośrodkowej, a tym samym nasilenie bólu, hiperalgezji i allodynii. Zgodnie z definicją International Association for the Study of Pain (IASP) ból neuropatyczny to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego. Najczęstsze zespoły obwodowego bólu neuropatycznego, w których zastosowanie znajduje pregabalina, to: neuralgia popółpaścowa (*postherpetic neuralgia*, PHN), bolesna neuropatia cukrzycowa (*painful diabetic neuropathy*, PDN), neuralgia trójdzielna (*trigeminal neuralgia*, TN), przetrwały ból popoperacyjny/pourazowy, neuropatia w przebiegu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV), neuropatia w przebiegu choroby nowotworowej i jej leczenia, ból fantomowy. Skuteczność leku udowodniono również w terapii skojarzonej u pacjentów z bólem krzyża (*low back pain*, LBP), co wynika z faktu, że w patomechanizmie powstawania bólu krzyża występuje komponent neuropatyczny.

Kluczowe dla skuteczności pregabaliny w leczeniu bólu neuropatycznego jest efektywne dawkowanie. Zaleca się rozpoczęcie leczenia od małych, zindywidualizowanych dawek, które następnie należy zwiększać, miareczkując do dawek skutecznych i równocześnie dobrze tolerowanych przez pacjenta (Colloca *et al.*, 2017; Finnerup *et al.*, 2015; Goldberg i McGee, 2011; Mick *et al.*, 2012).

W leczeniu bólu neuropatycznego dawkowanie zaczyna się zwykle od dawki dobowej wynoszącej 75–150 mg. Zależnie od skuteczności i tolerancji terapii po 3–7 dniach

dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a po kolejnych 7 dniach – jeśli istnieje taka potrzeba – do maksymalnej dawki 600 mg na dobę.

W szczególnych grupach pacjentów o zwiększonej wrażliwości na ośrodkowe działanie pregabaliny istnieje konieczność stosowania niskich dawek w celu umożliwienia eskalacji dawki inicjującej leczenie do dawki terapeutycznej przy równoczesnej redukcji ryzyka objawów niepożądanych (Attal, 2019; Dworkin *et al.*, 2010; Finnerup *et al.*, 2015; Szczudlik *et al.*, 2014a, 2014b).

Terapię można zaczynać od mniejszych dawek, wynoszących 25–50–75 mg jednorazowo. Następnie dawkę należy powoli zwiększać do dawki skutecznej i dobrze tolerowanej. Konieczność zmniejszenia dawek może dotyczyć pacjentów z niewydolnością nerek. Dawkowanie pregabaliny u pacjentów w wieku podeszłym jest zgodne ze schematem dla osób dorosłych, ale wydłuża się okres miareczkowania (Attal, 2019; Finnerup *et al.*, 2015; Szczudlik *et al.*, 2014a). Warto przypomnieć, że w przypadku bólu neuropatycznego rekomendowana dawka pregabaliny wynosi 300–600 mg na dobę. Wraz ze wzrostem dawki rośnie skuteczność terapii – z uwagi na liniową farmakokinetykę leku. Szerokie stosowanie pregabaliny w psychiatrii wynika z jej skuteczności w zespole lęku uogólnionego (*generalised anxiety disorder*, GAD). W farmakoterapii GAD pregabalina może zastąpić środki przeciwdepresyjne, głównie z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) oraz inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), a także z grupy benzodiazepin. Jest to szczególnie istotne w sytuacji, gdy efekt leków przeciwdepresyjnych jest opóźniony; z kolei w przypadku benzodiazepin trzeba liczyć się ze zjawiskiem tachyfilaksji i możliwością uzależnienia. Efekt działania pregabaliny pojawia się już w pierwszym tygodniu stosowania. Lek wpływa zarówno na psychiczne, jak i na somatyczne objawy GAD. Dodatkowo warto pamiętać, że skuteczność pregabaliny nie zmniejsza się, kiedy GAD towarzyszą zaburzenia snu, objawy subdepresji czy zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego – co więcej, pregabalina redukuje wymienione objawy. W razie niezadowolającej odpowiedzi w celu potencjalizacji efektu można dołączyć leki z grupy SSRI/SNRI do trwającej już terapii pregabaliną. Nie powoduje to niekorzystnych interakcji, w szczególności farmakokinetycznych (Attal, 2019; Szczudlik *et al.*, 2014a, 2014b).

Skuteczność pregabaliny w redukcji psychicznych i somatycznych objawów GAD zależy od dawki leku. Obecnie zalecana dawka dobową wynosi w omawianym wskazaniu 300–450 mg.

Warto przypomnieć, że wskazania do stosowania pregabaliny są coraz szersze. Lek można podawać w terapii skojarzonej z SSRI/SNRI w zespole obsesyjno-kompulsyjnym (*obsessive-compulsive disorder*, OCD) czy zespole stresu pourazowego (*posttraumatic stress disorder*, PTSD). Pregabalina jest dziś lekiem pierwszego wyboru w farmakoterapii

Populacja pacjentów/wskazanie kliniczne	Konieczność indywidualizacji dawkowania pregabaliną – znaczenie praktyczne
Pacjenci w zaawansowanym wieku	Osoby należące do populacji geriatrycznej są bardziej narażone na działania niepożądane pregabaliną ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Dostępność leku w wielu dawkach redukuje ryzyko działań niepożądanych
Lęk i bezsenność	Z uwagi na profil farmakokinetyczny pregabaliną szczególnie istotne jest stosowanie minimalnej skutecznej dawki
Zła tolerancja eskalowanych dawek leku	W przypadku zastosowania dawki zbyt wysokiej w stosunku do rzeczywistego zapotrzebowania na lek mogą występować objawy niepożądane, co może niekorzystnie wpływać na efektywność leczenia. Dostępność szerokiego wachlarza dawek umożliwia indywidualizację dawkowania
Wielolekowość	Dostępność wielu dawek pregabaliną w postaciach doustnych umożliwia lepszą tolerancję wielolekowości, szczególnie gdy inne stosowane leki mają wspólny z pregabaliną profil działań niepożądanych, które mogą się sumować
Współistnienie niewydolności nerek	Ze względu na mechanizm klirensowy pregabaliną niewydolność nerek wymusza dostosowanie dawki do zmienionej eliminacji leku. Dostępność wielu dawek leku ułatwia to zadanie
Farmakoterapia skojarzona	Gdy pregabaliną jest elementem farmakoterapii skojarzonej, mogą być wskazane dawki inne od najczęściej używanych – stąd tak istotna jest dostępność różnodawkowych postaci leku
Ból nocnyplastyzny	Z uwagi na uwarunkowania bólu nocnyplastyznego konieczna staje się indywidualizacja dawkowania – w tym wskazaniu także niezbędna jest dostępność różnych dawek pregabaliną

Tab. 1. Populacje pacjentów i wskazania, w których szczególnie potrzebna jest indywidualizacja dawkowania pregabaliną

zespołu niespokojnych nóg (*restless legs syndrome*, RLS) – zarówno w monoterapii, jak i w augmentacji. Pomocniczo stosowana jest również w leczeniu uzależnienia od alkoholu i od benzodiazepin. Za pomocą pregabaliną uzyskuje się korzystne rezultaty w przeciwdziałaniu nawrotom przyjmowania benzodiazepin i alkoholu. Opisano także przerwanie ciągu u leczonych pregabaliną pacjentów z uzależnieniem od analgetyków opioidowych i nasilonymi objawami abstynencyjnymi.

Z uwagi na profil farmakokinetyczny pregabaliną zindywidualizowane stosowanie wymaga dostępności postaci leku w różnych dawkach. To bardzo ważne, szczególnie ze względu na liniową farmakokinetykę, która znacznie efektywniej niż w przypadku gabapentyny pozwala dochodzić do dawek skutecznych i dobrze tolerowanych przez pacjenta, co z kolei jest warunkiem zdyscyplinowania w farmakoterapii. Mnogość dawek pozwala na dobranie optymalnego dawkowania u chorych należących do różnych populacji, charakteryzujących się zmienną farmakokinetyką leków. W tab. 1 zebrano populacje pacjentów i wskazania, w których

indywidualizacja dawkowania pregabaliną ma istotne znaczenie kliniczne (Attal, 2019; Finnerup *et al.*, 2015; Szczudlik *et al.*, 2014a, 2014b).

Warto zauważyć, że charakterystyka farmakokinetyczno-farmakodynamiczna pregabaliną sprawia, iż jest ona lekiem o korzystniejszym profilu klinicznym niż gabapentyna. W tab. 2 przedstawiono istotne z praktycznego punktu widzenia cechy pregabaliną, które powinny być uwzględniane przy wyborze leku (Attal, 2019; Finnerup *et al.*, 2015; Szczudlik *et al.*, 2014a, 2014b).

Jak wynika z powyższych informacji, dostępność wielu dawek pregabaliną na rynku farmaceutycznym jest niezbędna do zapewnienia optymalnego profilu terapeutycznego leku. Pozwala bowiem na indywidualizację dawkowania, która stanowi warunek terapii skutecznej i bezpiecznej.

Konflikt interesów

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

Cecha pregabaliną	Znaczenie praktyczne
Farmakokinetyka liniowa	Wprost proporcjonalna zależność dawka–efekt
Wysoka biodostępność z przewodu pokarmowego	Biodostępność z przewodu pokarmowego jest 3-krotnie wyższa od dostępności gabapentyny i wynosi ponad 90%, co przekłada się wprost na strategię skutecznej dawki
Brak metabolizmu wątrobowego przy udziale izoenzymów cytochromu P450 i brak wpływu pregabaliną na aktywność izoenzymów cytochromu P450	Istotne zmniejszenie ryzyka interakcji farmakokinetycznych w przypadku stosowania leku w politerapii
Niskie ryzyko interakcji z innymi jednoczasowo stosowanymi lekami	W praktyce istotne znaczenie kliniczne mają interakcja pregabaliną z lorazepamem, prowadząca do nasilenia sedacji, oraz interakcja pregabaliną z analgetykami opioidowymi, której konsekwencją może być wzrost ryzyka indukowanych przez opioidy zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego
Możliwość kojarzenia z innymi lekami	We wskazaniach klinicznych pregabaliną wykazuje liczne synergizmy terapeutyczne. Może być także używana do augmentacji efektu terapeutycznego różnych grup leków, szczególnie we wskazaniach psychiatrycznych
Niskie ryzyko działań niepożądanych przy stosowaniu wymiarczkowanych dawek leku	Z uwagi na profil farmakokinetyczny pregabaliną istnieje mniejsze ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, które są dawkozależne
Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego	Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu doustnym jednorazowej dawki wynosi do 30%, co ma istotne znaczenie dla efektu klinicznego
Wysoka specyficzność wiązania z podjednostką alfa-2-delta neuronalnego kanału wapniowego	Cecha ta decyduje o skuteczności terapeutycznej, a w połączeniu z farmakokinetyką liniową wpływa również na stabilność efektu terapeutycznego

Tab. 2. Istotne klinicznie cechy pregabaliną

Piśmiennictwo

- Attal N: Pharmacological treatments of neuropathic pain: the latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2019; 175: 46–50.
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D et al.: Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17002.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J et al.: Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (Suppl 3): S3–S14.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–173.
- Goldberg DS, McGee SJ: Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 2011; 11: 770.
- van Hecke O, Austin SK, Khan RA et al.: Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014; 155: 654–662.
- Mick G, Baron R, Finnerup NB et al.: What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Manag* 2012; 2: 71–77.
- Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J et al.: Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society – part one. *Neurol Neurochir Pol* 2014a; 48: 262–271.
- Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J et al.: Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society – part two. *Neurol Neurochir Pol* 2014b; 48: 423–435.
- Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E et al.: Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain* 2013; 154: 690–699.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al.: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.