

Marcin Wojtera¹, Tomasz Sobów^{1,2}

Stosowanie pregabaliny w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych. Czy należy bać się wysokich dawek?

The application of pregabalin in general anxiety disorders treatment.

Should one be afraid of high doses?

¹ Oddział Psychogeriatry, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska

² Zakład Psychologii Lekarskiej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marcin Wojtera, Oddział Psychogeriatry, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź,

e-mail: mwojtera@medycynamilorab.pl

Streszczenie

Zaburzenie lękowe uogólnione jest przewlekłym zaburzeniem psychicznym, przebiegającym z okresami zaostrzeń i popraw. W jego przebiegu pojawiają się objawy emocjonalne, poznawcze i fizjologiczne (somatyczne objawy lęku), zaburzające codzienne funkcjonowanie chorych w życiu osobistym i zawodowym. Osiowym objawem jest „lęk wolnoplłynący”, który znacząco nasila się w różnych sytuacjach związanych z niepewnością. Podstawowy cel leczenia stanowi uzyskanie remisji. Wykorzystuje się zarówno metody nefarmakologiczne (np. psychoterapię behawioralno-poznawczą), jak i farmakoterapię. Lekami o najlepiej udowodnionej skuteczności w zaburzeniu lękowym uogólnionym, zalecanymi do stosowania w pierwszym rzucie, są inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny oraz pregabalina. W Polsce pregabalina, choć zarejestrowana, przez wiele lat była praktycznie nieobecna w receptariuszu psychiatrycznym – ze względu na wysoką cenę i brak refundacji we wskazaniu „zaburzenie lękowe uogólnione”. Obecnie ta sytuacja się zmieniła. Pregabalina to pochodna kwasu gamma-aminomasłowego, która nie wykazuje działania podobnego do tego kwasu. Substancja ta jest ligandem pomocniczej podjednostki (białko $\alpha_2\text{-}\delta$) otwieranego przez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego, który występuje na zakończeniach presynaptycznych neuronów zlokalizowanych w mózgu i rdzeniu kręgowym. Łączenie się pregabaliny z podtypem 1 podjednostki $\alpha_2\text{-}\delta$ ($\alpha_2\text{-}\delta\text{-}1$) odpowiada za działanie przeciwlękowe, modulujące impulsację bólową i działanie przeciwpadaczkowe. Istnieje oczywiście możliwość, że lek działa jeszcze w innym, nieznanym dotychczas mechanizmie, lecz na razie jednak żadne dostępne dane na to nie wskazują. W pracy zebrano i omówiono dostępne w piśmiennictwie dane dotyczące zastosowania pregabaliny w praktyce klinicznej, jej szerokie wskazania, profil bezpieczeństwa i zalecenia dotyczące dawkowania.

Słowa kluczowe: pregabalina, zaburzenie lękowe uogólnione, GAD

Abstract

General anxiety disorder is a chronic mental disorder with intensification and improvement stages alternately. Emotional, cognitive and physiological symptoms are present in its course (somatic anxiety symptoms), disturbing daily functioning of the patients in personal and professional life. The nuclear symptom is “free-floating anxiety” intensifying in various situations related to insecurity. The basic goal of treatment is remission. Both non-pharmacological methods (e.g. behavioural-cognitive psychotherapy) and pharmacotherapy are applied. Medicines of best, proven effectiveness as regards general anxiety disorder, recommended to be used as the first ones, are selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors and pregabalin. In Poland, pregabalin – though registered – has been absent for many years from the psychiatric formulary – owing to high price and lack of refund with the indication “general anxiety disorder.” Currently, the situation has changed. Pregabalin is a derivative of gamma-aminobutyric acid, which shows no action similar to that acid. The substance is a ligand of the aiding subunit ($\alpha_2\text{-}\delta$ protein) opened through the change in the membrane tone of the calcium channel, which is present at the presynaptic neuron terminals localised in the brain and spinal cord. The combination of pregabalin with subtype 1 of subunit $\alpha_2\text{-}\delta$ ($\alpha_2\text{-}\delta\text{-}1$) is responsible for anxiolytic operation, modulating pain impulse and anti-epileptic operation. Certainly, there is a possibility that the medicine operates in another, so far unknown mechanism, but up till now, there are no available data indicating that. The study covers and discusses the data available in bibliography concerning the application of pregabalin in clinical practice, its wide indications, safety profile and recommendations concerning dosage.

Key words: pregabalin, general anxiety disorder, GAD

WSTĘP

Zaburzenie lękowe uogólnione (*generalized anxiety disorder*, GAD) jest przewlekłym zaburzeniem psychicznym, przebiegającym z okresami zaostrzeń i popraw. W jego przebiegu pojawiają się objawy emocjonalne, poznawcze i fizjologiczne (somatyczne objawy lęku), co zaburza codzienne funkcjonowanie chorych w życiu osobistym i zawodowym. Osiowym objawem jest „lęk wolno płynący”, który znacząco nasila się w sytuacjach związanych z niepewnością. Osoby cierpiące na GAD często przeszacowują ryzyko towarzyszące różnym zagrożeniom (np. ryzyko, że bliska osoba będzie miała wypadek samochodowy), a konsekwencje tych zagrożeń wydają się chorym nie do zniesienia. Zamartwianie może dotyczyć wielu obszarów życia, takich jak relacje rodzinne, zdrowie, problemy zawodowe czy finansowe, oraz zarówno samego pacjenta, jak i jego bliskich. Nieustanne odczuwanie lęku wywołuje reakcje obronne i unikanie sytuacji stresujących. Obecność objawów somatycznych nierzadko prowadzi do licznych konsultacji lekarskich i poddawania się rozmaitym procedurom diagnostycznym. Rozpoznanie GAD według kryteriów ICD-10 (tab. 1) wymaga sześciomiesięcznego okresu nadmiernego zamartwiania się i występowania przynajmniej czterech dodatkowych objawów somatycznych (Pużyński i Wciórka, 2000). W praktyce chorzy z GAD nierzadko przez wiele lat

nie uzyskują prawidłowego rozpoznania, a co za tym idzie – odpowiedniego, zgodnego z zaleceniami leczenia psychiatrycznego. Najczęstszymi powodami zgłoszenia się do lekarza są duszność, kołatania serca i bóle brzucha, których przyczyny nie można „medycznie” wytłumaczyć. Średni czas od pojawienia się objawów do uzyskania właściwej pomocy to około 7 lat (Dell’Osso *et al.*, 2013).

GAD to częsty problem psychiatryczny. W europejskich badaniach epidemiologicznych zachorowalność w ciągu roku jest oceniana na 1,7–3,4% (Wittchen *et al.*, 2011), a prevalence w ciągu dotychczasowego życia (*lifetime prevalence*) – na 4,3–5,9% (Wittchen i Jacobi, 2005). W populacji osób korzystających z pomocy lekarzy rodzinnych zachorowalność w ciągu miesiąca wynosi 7,9–9% (!) (Maier *et al.*, 1996). Kobiety zapadają na GAD dwukrotnie częściej niż mężczyźni. Średni i medianowy wiek w chwili wystąpienia objawów to początek czwartej dekady życia – GAD pojawia się zatem w późniejszym okresie niż inne zaburzenia lękowe (Grant *et al.*, 2005; Kessler *et al.*, 2005; Lieb *et al.*, 2005). Pierwsze objawy zwykle obserwuje się wcześniej, ale obraz kliniczny nie spełnia wówczas wszystkich kryteriów diagnostycznych. Pełnoobjawowe zaburzenie może się jednak ujawnić już w dzieciństwie albo wczesnej adolescencji (Alyahri i Goodman, 2008). W populacji ludzi starszych GAD jest najczęstszym zaburzeniem lękowym (Wittchen *et al.*, 2011). W przypadku braku leczenia zaburzenie ma charakter przewlekły: u większości osób po 6 czy 12 latach od postawienia

A. Co najmniej sześciomiesięczny okres wyraźnego napięcia, zaniepokojenia i obaw o codzienne wydarzenia i problemy.

B. Co najmniej cztery spośród następujących objawów muszą być obecne, w tym co najmniej jeden spośród objawów od (1) do (4):

Objawy pobudzenia układu autonomicznego

- (1) Palpitacje lub mocne bicie serca, lub przyspieszone bicie serca.
- (2) Pocenie się.
- (3) Drżenie ciała.
- (4) Suchość w jamie ustnej (niewywolana lekami lub odwodnieniem).

Objawy z okolic klatki piersiowej i brzucha

- (5) Trudności z oddychaniem.
- (6) Uczucie dławienia się.
- (7) Ból lub uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.
- (8) Nudności lub dyskomfort w okolicy brzucha (np. ucisk w żołądku).

Objawy związane z funkcjonowaniem mózgu i umysłem

- (9) Zawroty głowy, trudności z utrzymaniem równowagi lub zasłabnięciem.
- (10) Poczucie derealizacji lub depersonalizacji.
- (11) Lęk przed utratą kontroli, popadnięciem w obłąd lub zemdleciem.
- (12) Lęk przed śmiercią.

Objawy ogólne

- (13) Przykłipy zimna i gorąca.
- (14) Odczucia drętwienia i mrowienia.

Objawy napięcia

- (15) Napięcia lub bóle mięśni.
- (16) Niepokój ruchowy i niemożność odprężenia się.
- (17) Uczucie wzmożonej czujności lub napięcia emocjonalnego.
- (18) Uczucie dławienia lub ucisku w gardle lub trudności z przełykaniem.

Inne objawy niespecyficzne

- (19) Tendencja do wygórowanego reagowania przestraszeniem na pomniejsze sytuacje zaskoczenia.
- (20) Trudności z koncentracją uwagi i uczucie pustki w głowie związane z niepokojem i obawami.
- (21) Stała drażliwość.
- (22) Trudności z zasypianiem związane z zamartwianiem się.

C. Zaburzenie nie spełnia kryteriów zaburzenia leku panicznego (F41.0), zaburzeń lękowych pod postacią fobii (F40.-), zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (F42.-) lub hipochondrii (F45.2).

D. Najczęstsze zaburzenia wymagające wykluczenia: lęk wywołany chorobami somatycznymi, takimi jak nadczynność tarczycy, organiczne zaburzenia psychiczne (F0) lub zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych (F1).

diagnozy nadal odnotowuje się objawy. Jedynie 40% wszystkich pacjentów ma szansę na otrzymanie odpowiedniego leczenia (Kessler *et al.*, 1997).

Postawienie właściwej diagnozy jest niewątpliwie utrudnione przez wysoką współchorobowość. Szacuje się, że 90% pacjentów z rozpoznaniem GAD ma przynajmniej jeszcze jedną diagnozę psychiatryczną, najczęściej zaburzenie depresyjne nawracające (61%), co nierzadko prowadzi do błędnego rozpoznania zaburzenia depresyjno-lękowego mieszanego w sytuacji, gdy powinno się ustalić dwa odrębne rozpoznania. GAD często współlistnieje również z innymi zaburzeniami lękowymi i uzależnieniem od alkoholu (Combs i Markman, 2014; Wittchen *et al.*, 1994).

OGÓLNE ZASADY LECZENIA GAD

Zasadniczym celem leczenia jest uzyskanie remisji, a co za tym idzie – ustąpienie objawów lęku (zarówno psychicznych, jak i somatycznych), wycofanie się zaburzeń funkcjonowania i poprawa jakości życia. Do zdefiniowania remisji wykorzystuje się w badaniach klinicznych różne narzędzia, m.in. skale: HAM-A – Hamilton Rating Scale for Anxiety, CGI-I – Clinical Global Impression – Improvement czy SDS – Sheehan Disability Scale. Remisja jest zwykle definiowana jako uzyskanie wyniku ≤ 7 w skali HAM-A lub wyniku 1 w CGI-I. Z kolei odpowiedź na leczenie definiuje się jako poprawę o przynajmniej 50% w skali HAM-A.

W leczeniu wykorzystuje się zarówno metody niefarmakologiczne (np. psychoterapię behawioralno-poznawczą), jak i farmakoterapię. Leczenie można podzielić na okres „ostry” – leczenia epizodu, trwający od początku terapii do uzyskania remisji – oraz fazę podtrzymującą, która powinna trwać przynajmniej 12 miesięcy od ustąpienia objawów choroby (Reinhold i Rickels, 2015).

Lekami o najlepiej udowodnionej skuteczności w GAD, zalecanymi w pierwszym rzucie, są inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noreadrenaliny (*serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) oraz pregabalina. W codziennej praktyce szeroko stosowaną grupą leków (szczególnie przez lekarzy niepsychiatrów) są benzodiazepiny (BZD). Szybkie działanie przeciwłękowe i dobra tolerancja powodują, że pacjenci i lekarze chętnie sięgają po te leki, zwłaszcza że na efekty działania leków alternatywnych (przeciwdepresyjnych) trzeba czekać kilka tygodni. Stosowanie BZD jest jednak skuteczne i bezpieczne wyłącznie w perspektywie krótkoterminowej. Należy pamiętać, że są one obciążone znacznym ryzykiem rozwoju zespołu uzależnienia, a długotrwałe przyjmowanie zwiększają ryzyko rozwoju otępienia.

Początek leczenia SSRI czy SNRI (w przeciwieństwie do BZD) bywa bardzo trudny – ze względu na możliwość nasilenia objawów lęku w pierwszym okresie kuracji. W tym czasie stosowanie BZD jako strategii augmentacyjnej bywa bardzo pomocne, lecz trzeba pamiętać o odstawieniu benzodiazepin, gdy leki przeciwdepresyjne zaczną już działać.

Skuteczność leków pierwszego rzutu powinno się oceniać po 4–8 tygodniach ich przyjmowania przez pacjenta; jeśli w tym okresie udało się uzyskać znaczącą poprawę lub remisję, należy rozpocząć leczenie podtrzymujące. W przypadku braku wystarczającej poprawy trzeba rozważyć zmianę na inny preparat z grupy pierwszego rzutu bądź strategię augmentacyjną, np. zastosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, buspironu czy terapii skojarzonej: SSRI/SNRI plus pregabalina. W ostatnich latach pojawiły się nowe leki przeciwdepresyjne, takie jak agomelatyna, wortiooksetyna czy niedostępny w Polsce wilazodon, które także można brać pod uwagę jako kolejne opcje terapeutyczne (Reinhold i Rickels, 2015).

Podstawą leczenia powinno być uzyskanie remisji, gdyż utrzymywanie się objawów rezydualnych zwiększa ryzyko nawrotu (Mandos *et al.*, 2009). Tymczasem w badaniach klinicznych odpowiedź na leczenie wynosiła zwykle 50–60%, a remisję osiągało jedynie 30–50% pacjentów (Rickels *et al.*, 2006).

PREGABALINA – LEK O SZEROKIM SPEKTRUM DZIAŁANIA

Pregabalina jest zarejestrowana na świecie w bardzo wielu wskazaniach. W Stanach Zjednoczonych ma rejestrację w leczeniu wspomagającym napadów padaczkowych częściowych u dorosłych oraz w leczeniu bólu neuropatycznego w neuropatii cukrzycowej, neuralgii po zakażeniu wirusem *Herpes*, fibromialgii i bólu neuropatycznego związanego z uszkodzeniem rdzenia kręgowego (LYRICA, <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=561>). W Unii Europejskiej pregabalina uzyskała rejestrację w leczeniu ośrodkowego i obwodowego bólu neuropatycznego oraz GAD, a także w leczeniu wspomagającym padaczki (Lyrica, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000546/WC500046603.pdf).

Oprócz wskazań zarejestrowanych przez agencje regulatorowe pregabalina była badana w innych wskazaniach. Istnieją dane z badań klinicznych potwierdzające jej pozytywny wpływ na sen (wydłużenie snu wolnofalowego i całkowitej długości snu) u chorych cierpiących na padaczkę, dolegliwości bólowe i zaburzenia lękowe (Bazil *et al.*, 2012; Bollu *et al.*, 2010; Roth *et al.*, 2010). Pregabalina łagodzi też objawy zespołu niespokojnych nóg (*restless legs syndrome*, RLS) (Garcia-Borreguero *et al.*, 2010), może mieć korzystny wpływ na objawy nadreaktywnego pęcherza moczowego (Marencak *et al.*, 2011) i zmniejszać ból po udarze mózgu (Kim *et al.*, 2011). Z analizy danych z badań klinicznych wynika, że pregabalina stosowana w zespołach bólowych, lęku uogólnionym czy fibromialgii łagodzi objawy depresyjne towarzyszące tym zaburzeniom. W Polsce pregabalina, choć zarejestrowana, przez wiele lat była praktycznie nieobecna w receptariuszu psychiatrycznym – z uwagi na wysoką cenę i brak refundacji we wskazaniami „GAD”. Ponieważ jednak pojawiły się leki generyczne, sytuacja ta zapewne zmieni się w najbliższym czasie. Pregabalina jest szczególnie godna zainteresowania ze względu

na szybkość ujawniania się efektu terapeutycznego (już w pierwszym tygodniu leczenia), wysoką skutecznością i niskie ryzyko interakcji.

Mechanizm działania

Z chemicznego punktu widzenia pregabalina to aminokwas, pochodna kwasu gamma-aminomasłowego (GABA). Nie wiąże się jednak z receptorem dla GABA i nie wykazuje działania podobnego do tego kwasu. Substancja ta jest ligandem pomocniczej podjednostki (białko $\alpha_2\text{-}\delta$) otwieranego przez zmianę napięcia błonowego kanału wapniowego, który występuje na zakończeniach presynaptycznych neuronów zlokalizowanych w mózgu i rdzeniu kręgowym. Z badań na modelach zwierzęcych wynika, że łączenie się pregabaliny z podtypem 1 podjednostki $\alpha_2\text{-}\delta$ ($\alpha_2\text{-}\delta\text{-1}$) odpowiada za działanie przeciwlękowe, modulujące impulsację bólową i działanie przeciwpadaczkowe (Stahl *et al.*, 2013). Istnieje oczywiście możliwość, że lek działa jeszcze w innym, nieznanym dotychczas mechanizmie, lecz na razie żadne dostępne dane na to nie wskazują.

Sz szczególnie wysoka ekspresja białka $\alpha_2\text{-}\delta\text{-1}$ widoczna jest w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego (zakończenia pierwszego neuronu czuciowego), zakończeniach glutaminianergicznych włókien kiciastych hipokampa (*mossy fibers*), w warstwie I i II kory nowej (*neocortex*), zwłaszcza w korze wyspy, korze śródwęchowej (*entorhinal cortex*), korze okołowęchowej (*perirhinal cortex*) i korze gruszkowatej (*piriform cortex*), czyli obszarach związanych z przetwarzaniem emocji i utrzymywaniem czujności. Ponadto wysoką ekspresję można zaobserwować w opuszce węchowej, ciałach migdałowatych (związanych z reakcją lękową), istocie szarej okołowodociągowej, jądrze półleżącym (*nucleus accumbens*) oraz istocie czarnej. W obszarach tych pregabalina zmniejsza o 15–35% uwalnianie glutamianu z zakończeń presynaptycznych (Taylor *et al.*, 2007). Ponadto ogranicza przekazywanie zależne od GABA, acetylocholiны (ACh), substancji P (SP) i monoamin. Leki działające na $\alpha_2\text{-}\delta\text{-1}$ stopniowo zmniejszają gęstość presynaptycznych kanałów wapniowych oraz zwiększają liczbę progenitorowych komórek różnicujących się w kierunku neuronów i liczbę neuronów w hipokampie (Valente *et al.*, 2012).

Reakcja ośrodkowego układu nerwowego w czynnościowych badaniach neuroobrazowych u zdrowych ochotników, którym podano pregabalinę i pokazywano różne obrazy mogące wywoływać emocje, jest podobna do obserwowanej po zastosowaniu innych leków anksjolitycznych. Pregabalina ogranicza aktywację wyspy i lewego jądra migdałowatego w odpowiedzi na bodźce wywołujące lęk (Aupperle *et al.*, 2011).

Pregabalina w GAD

Skuteczność w leczeniu epizodu

W ostatnich 13 latach zostało przeprowadzonych kilka dobrze zaprojektowanych, kontrolowanych badań, które potwierdziły skuteczność pregabaliny w leczeniu GAD.

Skuteczność omawianego leku w porównaniu z placebo w „ostрым leczeniu” oceniano w badaniach krótkookresowych (4–6 tygodni) dotyczących stabilnych dawek pregabaliny (Feltner *et al.*, 2003; Montgomery *et al.*, 2006; Pande *et al.*, 2003; Pohl *et al.*, 2005; Rickels *et al.*, 2005). Pande i wsp. (2003) oraz Feltner i wsp. (2003) oprócz placebo zastosowali lorazepam jako aktywny lek porównawczy, a w badaniu Rickelsa i wsp. (2005) aktywnym komparatorem był alprazolam. We wszystkich tych badaniach wykazano, że pregabalina jest istotnie statystycznie skuteczniejsza niż placebo. W zestawieniu z BZD skuteczność pregabaliny była porównywalna (również jeśli chodzi o szybkość działania), a tolerancja – niekiedy lepsza. Skuteczność pregabaliny wykazano ponadto w dwóch ośmiotygodniowych badaniach, w których istniała możliwość dopasowania dawki leku badanego (Kasper *et al.*, 2009; Montgomery *et al.*, 2008). W badaniu Montgomery’ego i wsp. (2008) grupę badaną stanowili pacjenci powyżej 65. roku życia (średnia wieku 72 lata), pregabalina była stosowana w dawkach między 150 mg a 600 mg na dobę, a średni wynik w skali lęku Hamiltona (HAM-A) wyniósł 26 (SD 4,6). Przyjmowanie pregabaliny spowodowało dwa razy większy spadek punktacji w HAM-A niż placebo. Istotną statystycznie różnicę obserwowano już od drugiego tygodnia leczenia do końca badania. Poprawę odnotowano w odniesieniu do objawów zarówno psychicznych, jak i somatycznych. Ponadto pregabalina istotnie statystycznie – w porównaniu z placebo – zmniejszała nasilenie objawów depresyjnych ocenianych skalą depresji Hamiltona (*Hamilton Rating Scale for Depression*, HRSD). Lek był dobrze tolerowany w grupie pacjentów starszych: odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu objawów niepożądanych (10,7%) okazał się porównywalny z placebo (9,4%). Większość objawów niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W drugim ośmiotygodniowym badaniu (Kasper *et al.*, 2009) porównano pregabalinę (300–600 mg na dobę) z wenlafaksyną XR (75–225 mg na dobę) oraz placebo w leczeniu GAD u dorosłych poniżej 65. roku życia. Badanie to jest szczególnie ciekawe, ponieważ istotną statystycznie różnicę w skali HAM-A, zarówno względem placebo, jak i wenlafaksyny XR, zaobserwowano już czwartego dnia.

Leczenie długoterminowe

GAD to choroba przewlekła, ważna jest więc nie tylko dobra reakcja podczas leczenia epizodu – liczą się także skuteczność w zapobieganiu nawrotowi i bezpieczeństwo podczas długotrwałego stosowania. O ile w badaniach krótkoterminowych ocenia się wczesną reakcję na lek i początkową tolerancję, o tyle badania długookresowe powinny odpowiadać na pytania, czy lek utrzymuje działanie w dłuższej perspektywie, czy pozwala uzyskać remisję, jak długo powinno trwać leczenie podtrzymujące oraz jakie jest ryzyko wystąpienia lęku po przerwaniu długotrwałej terapii. Kolejnym problemem jest ocena ryzyka uzależnienia.

Skuteczność i bezpieczeństwo pregabaliny w leczeniu podtrzymującym oceniono dotychczas w dwóch

badaniach kontrolowanych. W badaniu Feltnera i wsp. (2008) pacjentów chorujących na GAD od przynajmniej roku, którzy pozytywnie zareagowali na leczenie pregabalina (450 mg na dobę), podzielono losowo na dwie grupy: grupę kontynuującą leczenie tą samą dawką i grupę placebo. Głównym punktem końcowym był czas do nawrotu GAD. W grupie placebo w 23. dniu nawrót można było rozpoznać już u 50% pacjentów, a w momencie zakończenia badania – aż u 65%. W grupie z pregabalina w chwili zakończenia badania objawy nawrotu występowały u 42% osób. Oznacza to, jak konkludują autorzy, że pregabalina jest skuteczna w zapobieganiu nawrotowi GAD. Warto zauważyć, iż mimo dość wysokiej dawki lek był dobrze tolerowany. Jedynie trzy objawy niepożądane występowały u więcej niż 5% uczestników – były to infekcje (pregabalina 14,9% vs placebo 11,2%), bóle głowy (10,1% vs 11,2%) i senność (6% vs 0%).

W drugim prospektywnym podwójnie zaślepionym badaniu długookresowym opublikowanym przez Kaspera i wsp. (2014) autorzy oceniali nasilenie objawów odstawiennych i lęku „z odbicia” po zaprzestaniu krótkookresowego (12 tygodni) i długookresowego (24 tygodni) leczenia pregabalina stosowaną w dwóch zakresach dawek: wysokim (450–600 mg na dobę) i niskim (150–300 mg na dobę) oraz aktywnym lekiem porównawczym – lorazepamem (3–4 mg na dobę). Do fazy podwójnie zaślepionej zostali włączeni pacjenci z umiarkowanym i ciężkim nasileniem GAD, którzy pozytywnie odpowiedzieli na leczenie do szóstego tygodnia kuracji. Dodatkowy cel badawczy stanowiła ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego. Początkowo pacjenci byli podzieleni na trzy grupy: 1) niski zakres dawkowania pregabaliny (PGBLow), 2) wysoki zakres dawkowania (PGBHigh) oraz 3) lorazepam. W pierwszych 6 tygodniach istniała możliwość dostosowania dawki, potem nastąpił sześciotygodniowy okres dawki stabilnej, a po 12 tygodniach badania każda z trzech grup została podzielona na kolejne dwie: pierwsza kontynuowała dotychczasowe leczenie przez 12 tygodni, druga zaś wchodziła w okres redukcji dawki (trwający tydzień), by później, aż do końca badania, dostawać placebo. W obu grupach pregabaliny (PGBLow i PGBHigh) ryzyko objawów odstawiennych zarówno po krótszym, jak i po dłuższym okresie leczenia było niskie. Różnica w skali Physician Withdrawal Checklist (PWC) między ostatnią wizytą, gdy pacjent przyjmował pregabalina lub lorazepam, a wizytą kontrolną po 2 tygodniach wynosiła: pregabalina w dawce 450–600 mg na dobę – 2,8 (1,6–3,9), pregabalina w dawce 150–300 mg na dobę – 1,7 (0,7–2,8), lorazepam w dawce 3–4 mg na dobę – 2,2 (1,0–3,5). Występowanie lęku „z odbicia” było rzadkie (0–6%) i nie wiązało się ani z długością leczenia, ani z wysokością dawki. Dane te wskazują, że warto stosować tygodniowy okres ograniczania dawki przed całkowitym odstawieniem. Co ciekawe, objawy związane z odstawieniem lorazepamu miały podobne jak w przypadku pregabaliny, niewielkie nasilenie, co pozostaje w sprzeczności z poprzednimi badaniami. Może to wynikać ze stosunkowo niskiej dawki lorazepamu (3–4 mg) i tygodniowego okresu stopniowego odstawiania leku.

Pregabalina jako leczenie dodane

Odsetek niepowodzeń po zastosowaniu jednego leku przeciwłękowego dochodzi do 50%. Brakuje badań kontrolowanych oceniających skuteczność kolejnego leczenia. W przewodnikach terapeutycznych można znaleźć następujące zalecenia: zmienić lek w obrębie tej samej klasy terapeutycznej, zmienić lek na preparat z innej klasy lub rozpocząć leczenie augmentacyjne. Strategie augmentacyjne u chorych z GAD mogą polegać na dołączeniu atypowych leków przeciwpsychotycznych, buspironu czy pregabaliny (Reinhold i Rickels, 2015).

Celem badania Rickelsa i wsp. (2012) była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pregabaliny jako leczenia dodanego do dotychczasowej terapii lekiem SSRI (escitalopram lub paroksetyna) albo wenlafaksyną XR. Do badania włączono chorych, którzy po 8 tygodniach przyjmowania jednego z wymienionych leków uzyskali tylko częściową poprawę i którzy w trakcie obecnego epizodu mieli już niepowodzenie terapeutyczne. Uczestników podzielono na dwie grupy: 1) osoby otrzymujące oprócz dotychczasowego leczenia placebo i 2) osoby otrzymujące oprócz dotychczasowego leczenia pregabalina (dawka mogła być zwiększana w trakcie badania). Faza zaślepiona kontrolowana placebo trwała 8 tygodni. Odsetek chorych, u których po 8 tygodniach dało się stwierdzić odpowiedź na leczenie (ponad 50-procentowa redukcja punktacji w skali lęku Hamiltona), okazał się istotnie wyższy w grupie pregabaliny w porównaniu z placebo. Średnia dawka pregabaliny w drugim tygodniu wynosiła 335 mg na dobę, a później rosła do poziomu 495 mg w tygodniu szóstym. Pomimo „dość wysokiej” średniej dawki tolerancja leczenia była dobra, porównywalna do obserwowanej we wcześniejszych badaniach. Tylko 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%). Procent pacjentów z przynajmniej jednym objawem niepożądanym był podobny w obu grupach. Należy podkreślić, że u większości pacjentów, których stan zdrowia się poprawił, nadal występowały objawy resztkowe, uniemożliwiające ustalenie rozpoznania remisji. Pod tym względem obie grupy nie różniły się istotnie statystycznie. W świetle wyników omówionej pracy stosowanie pregabaliny jako strategii augmentacyjnej u chorych opornych na dotychczasowe leczenie wydaje się w pełni uprawnione.

Szybki początek działania pregabaliny

Jedną z podstawowych wad „nieuzależniających” leków przeciwłękowych jest odroczone (nawet o kilka tygodni) początek działania. BZD działają szybko, lecz mają potencjał uzależniający i możliwe, szczególnie podczas długotrwałego stosowania, działanie neurotoksyczne. W tym kontekście pregabalina to bardzo ciekawy lek. Wykazano, że działanie przeciwłękowe zaczyna się w ciągu kilku godzin po podaniu leku. Jednorazowe zażycie pregabaliny okazało się pomocne w przypadku pacjentów przed zabiegami dentyściami

(Nutt *et al.*, 2009) i ortopedycznymi (Gonano *et al.*, 2011). W badaniu Kaspera i wsp. (2009) przeprowadzonym na grupie osób z GAD pregabalina była istotnie skuteczniejsza od placebo i wenlafaksyny XR już w czwartym dniu badania. W trakcie leczenia niejednokrotnie pojawia się pytanie, jak długo należy czekać na poprawę albo remisję, zanim podejmie się decyzję o zmianie dawki czy leku. W przypadku SSRI/SNRI takim momentem jest zwykle czwarty tydzień terapii. Analiza *post hoc* kontrolowanego badania z zastosowaniem pregabaliny wykazała, że jeśli po 2 tygodniach leczenia można zaobserwować pozytywne efekty, wiąże się to z ponad pięciokrotnie (iloraz szans – *odds ratio*, OR 5,2) większą szansą na uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Wśród chorych, u których w drugim tygodniu kuracji nie odnotowano częściowej poprawy, tylko 25% osób oceniono jako reagujące na leczenie przy zakończeniu badania (Baldwin *et al.*, 2012).

Dawkowanie pregabaliny a jej skuteczność

Dane dotyczące zależności „wysokość dawki – skuteczność” nie są w przypadku pregabaliny jednoznaczne.

Z metaanalizy pierwszych czterech badań randomizowanych wynika, że nie obserwowano krzywej zależności „wysokość dawki – skuteczność” w zakresie dawek 200–600 mg na dobę. Stosowanie dawki 150 mg na dobę wiązało się z opóźnieniem działania leku. Gdy zestawiono grupy 150 mg oraz 200–600 mg na dobę, uzyskano wynik wskazujący na zależność skuteczności od dawki w zakresie takich zmiennych, jak wynik w skali HAM-A i wpływ na sen (Bech, 2007). Z analizy *post hoc* rezultatów sześciu badań randomizowanych (Lydiard *et al.*, 2010) dotyczącej wpływu pregabaliny na somatyczne i psychiczne objawy lęku (pregabalina wyraźnie redukuje zarówno te pierwsze, jak i te drugie), wynika, że istotna zależność między skutecznością a dawką uwidacznia się w zakresie dawkowania 150–300 mg na dobę, a w wyższym przedziale dawek osiąga *plateau*. Dawka 150 mg na dobę wydaje się zbyt niska – zwykle pozwala uzyskać istotną poprawę w zakresie psychicznych objawów lęku, ale w przypadku objawów somatycznych efekt jest niewystarczający.

Korzystny wpływ pregabaliny na sen

Zaburzenia snu są jednym z głównych objawów GAD, wyraźnie nasilone występują u ponad połowy pacjentów. Z analizy badań randomizowanych nad pregabaliną stosowaną z powodu GAD wynika, że jej przyjmowanie wiąże się z istotną poprawą jakości snu. Lek korzystnie wpływa na wszystkie obserwowane w badaniach zaburzenia snu, a uzyskanie poprawy w tym zakresie przekłada się na zmniejszenie senności, poprawę funkcjonowania w ciągu dnia i lepszą jakość życia. Zgodnie z omawianą analizą 53% korzystnego działania na sen wynika z bezpośredniego nasennego wpływu leku, a 47% – z wpływu pośredniego, czyli z redukcji lęku. Pozytywne efekty obserwowano w przypadku dawek 300–600 mg na dobę (Holsboer-Trachsler i Prieto, 2013).

Tolerancja i bezpieczeństwo stosowania

Pregabalina to lek wydalany (głównie w postaci niezmienniczej) przez nerki. Nie stwierdzono, aby wchodziła w istotne interakcje z innymi lekami, co jest szczególnie ważne w grupie chorych przyjmujących wiele leków. Należy jednak zredukować dawkę u osób z niewydolnością nerek – w zależności od klirensu kreatyniny.

Z danych zebranych podczas badań kontrolowanych wynika, że w zakresie dawek 150–600 mg na dobę pregabalina jest generalnie dobrze tolerowana. W pracach tych częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych wynosi zwykle około 10%, podobnie jak w przypadku placebo. Do najczęstszych objawów niepożądanych należą zawroty głowy i senność. Należy więc, szczególnie w grupie pacjentów w wieku podeszłym, liczyć się ze zwiększonym ryzykiem upadków. Pozostałe raportowane działania niepożądane dotyczące układu nerwowego to ataksja (szczególnie widoczna u pacjentów z rozpoznaniem padaczki), męczliwość, drżenia, dyzartria, parestezje, zaburzenia pamięci i koncentracji, podwyższenie nastroju, drażliwość. Ponadto mogą występować problemy z funkcjonowaniem przewodu pokarmowego: suchość w ustach, wymioty, zaparcia, wzdęcia, wzmożony apetyt i związany z nim przyrost masy ciała. Czasami obserwuje się obrzęki obwodowe i zaburzenia widzenia. Nasilenie większości działań niepożądanych oceniane jest jednak jako łagodne i umiarkowane; zazwyczaj pojawiają się one w pierwszym tygodniu leczenia i najczęściej ustępują w kolejnych 2 tygodniach (Zaccara *et al.*, 2012).

W ostatnich latach bardzo wiele uwagi poświęca się wpływowi leków na masę ciała i problemy metaboliczne. W przypadku pregabaliny istotny przyrost masy ciała (powyżej 7%) w populacji zachodniej odnotowuje się w różnych badaniach u 3,8–7% pacjentów, podczas gdy w grupie placebo częstość ta wynosi około 1,4% (Baldwin *et al.*, 2013). W grupie pacjentów japońskich istotny przyrost masy ciała obserwowano u nawet 11,7–13,4% osób (Ogawa *et al.*, 2012).

W przypadku przedawkowania pregabalina wydaje się dość bezpiecznym lekiem. Poważne komplikacje nie są typowe (Sjoberg i Feychting, 2010), również gdy dawka – zażyta np. w celach „rekreacyjnych” lub suicydalnych – znacznie przekracza zakres terapeutyczny (Wood *et al.*, 2010).

Ryzyko uzależnienia

Pregabalina, ze względu na znany mechanizm działania, teoretycznie nie powinna uzależniać. W badaniach na modelach zwierzęcych nie zaobserwowano działania podobnego do działania opiatów czy BZD. Gdy zwierzęta mogły same dawkować sobie pregabalinę, nie odnotowano jej rosnącego spożycia (Baldwin *et al.*, 2013). W badaniach na ludziach (Zaccara *et al.*, 2012) wystąpiła jednak euforia jako działanie niepożądane – nie dziwi zatem coraz większa liczba opisywanych przypadków osób, które nadużywały pregabaliny bądź się od niej uzależniły. Postuluje się, że za mechanizm nadużywania może odpowiadać modulowanie

przez ten lek przekaznictwa GABA-ergicznego i – pośrednio – ośrodka nagrody. Skalę problemu nadużywania pregabaliny w Niemczech próbowali ocenić Gahr i wsp. (2013), którzy przeanalizowali dane zebrane przez Niemiecki Federalny Instytut Leków i Wyrobów Medycznych (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM*). Do roku 2012 zgłoszono w Niemczech 55 przypadków osób nadużywających pregabaliny. Należy zauważyć, że zgłaszanie tego uzależnienia nie jest obowiązkowe, więc dane mogą być zaniżone. Większość (64%) wspomnianej grupy stanowili mężczyźni, średnia dawka leku wynosiła 1424 mg na dobę, a prawie połowa osób została określona jako osoby uzależnione wcześniej od wielu substancji. Należy zatem zachować szczególną ostrożność przy przepisywaniu pregabaliny pacjentom uzależnionym w przeszłości od innych substancji psychoaktywnych (Gahr *et al.*, 2013).

Schifano (2014) dokonał systematycznego przeglądu dostępnego piśmiennictwa na temat nieprawidłowego, niezgodnego z zaleceniami stosowania (*misuse*) gabapentynoidów: pregabaliny i gabapentyny. Autor ocenia, że ryzyko uzależnienia towarzyszące przyjmowaniu dawek terapeutycznych przez chorych bez pozytywnego wywiadu dotyczącego uzależnienia od substancji psychoaktywnych (SPA) jest niższe niż w przypadku BZD, opioidów i stymulantów zażywanych ze wskazań lekarskich, alkoholu i nielegalnych SPA. Zwraca jednak uwagę na potencjalne ryzyko związane z możliwym wpływem na układ nagrody oraz na dane, które świadczą o ogólnosiwiatowym wzroście sprzedaży leku. W Stanach Zjednoczonych w 2015 roku znalazł się on na ósmym miejscu wśród substancji najczęściej przepisywanych przez lekarzy (Brown, 2015).

Pregabalina ma też potencjał jako lek stosowany w medycynie uzależnień. Łagodzi objawy alkoholowego zespołu abstynencyjnego i pomaga w utrzymaniu abstynencji (siła efektu porównywalna do naltreksonu). Korzystne działanie pregabaliny obserwowano w okresie odstawienia BZD, opiatów i kokainy (Schifano, 2014).

PODSUMOWANIE

GAD jest częstym zaburzeniem, które powoduje wyraźny, przewlekły, niekorzystny stres i negatywnie wpływa na jakość życia. Może przebiegać epizodycznie lub chronicznie. W odniesieniu do GAD przebadano wiele leków (SSRI, SNRI, buspiron, pregabalina) oraz interwencji nefarmakologicznych. Wielu pacjentów nie odpowiada jednak na pierwsze leczenie lub nie toleruje działań niepożądanych. Dane dostępne w piśmiennictwie potwierdzają skuteczność pregabaliny w leczeniu GAD – zarówno w fazie ostrej, jak i w zapobieganiu nawrotowi. Skuteczność leku jest porównywalna do skuteczności wenlafaksyny i BZD (alprazolamu i lorazepamu), a szybkość działania stawia go na równi z BZD. Tolerancja jest nawet lepsza niż w przypadku leków, z którymi porównywano pregabalinę. W zakresie dawek 300–600 mg na dobę lek łagodzi zarówno psychiczne, jak i somatyczne objawy lęku. Ponadto redukuje objawy

depresyjne, zaburzenia snu i ból. Skuteczność pregabaliny wykazano zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym SSRI/SNRI u chorych lekoopornych.

Optymalnym dawkowaniem jest 300–450 mg na dobę, lecz niektórzy pacjenci mogą uzyskać korzyść dopiero po zastosowaniu dawki maksymalnej – 600 mg na dobę. Dawkowanie poniżej 200 mg na dobę okazuje się zwykle zbyt niskie. W zakresie dawek terapeutycznych lek jest dość dobrze tolerowany. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zawroty głowy i senność, zwykle występujące w pierwszych dniach kuracji. Problemem mogą być także zaburzenia funkcji poznawczych (typowe dla leków przeciwpadaczkowych jako klasy terapeutycznej), szczególnie w populacji osób starszych. Podczas stosowania pregabaliny powinno się zwracać uwagę na ewentualne objawy zespołu uzależnienia. Ryzyko jest wprawdzie niewielkie, ale wyraźnie rośnie u osób, które były albo są uzależnione od SPA.

Na pytanie postawione w tytule pracy należy więc odpowiedzieć następująco: 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. W zakresie zarejestrowanych dawek lek jest dobrze tolerowany, przy czym tolerancja pogarsza się wraz ze wzrostem dawki. Zwykle optymalna okazuje się dawka 300–450 mg na dobę.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji.

Piśmiennictwo

- Alyahri A, Goodman R: The prevalence of DSM-IV psychiatric disorders among 7–10 year old Yemeni schoolchildren. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2008; 43: 224–230.
- Aupperle RL, Ravindran L, Tankersley D *et al.*: Pregabalin influences insula and amygdala activation during anticipation of emotional images. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36: 1466–1477.
- Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG *et al.*: Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 883–892.
- Baldwin DS, Schweizer E, Xu Y *et al.*: Does early improvement predict endpoint response in patients with generalized anxiety disorder (GAD) treated with pregabalin or venlafaxine XR? *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 137–142.
- Bazil CW, Dave J, Cole J *et al.*: Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 422–425.
- 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.
- Bollu V, Bushmakin AG, Cappelleri JC *et al.*: Pregabalin reduces sleep disturbance in patients with generalized anxiety disorder via both direct and indirect mechanisms. *Eur J Psychiatry* 2010; 24: 18–27.
- Brown T: 100 best-selling, most prescribed branded drugs through March. *Medscape Medical News* 2015. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/844317>.
- Combs H, Markman J: Anxiety disorders in primary care. *Med Clin North Am* 2014; 98: 1007–1023

- Dell'Osso B, Camuri G, Benatti B *et al.*: Differences in latency to first pharmacological treatment (duration of untreated illness) in anxiety disorders: a study on patients with panic disorder, generalized anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. *Early Interv Psychiatry* 2013; 7: 374–380.
- 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 D, Wittchen HU, Kavoussi R *et al.*: Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 18–28.
- 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.
- Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM *et al.*: Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2010; 74: 1897–1904.
- Gonano C, Lutzke D, Sabeti-Aschraf M *et al.*: The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 249–253.
- Grant BF, Hasin DS, Stinson FS *et al.*: Prevalence, correlates, comorbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychol Med* 2005; 35: 1747–1759.
- Holsboer-Trachsler E, Prieto R: Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 925–936.
- 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.
- Kessler RC, Brandenburg N, Lane M *et al.*: Rethinking the duration requirement for generalized anxiety disorder: evidence from the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med* 2005; 35: 1073–1082.
- Kessler RC, Frank RG, Edlund M *et al.*: Differences in the use of psychiatric outpatient services between the United States and Ontario. *N Engl J Med* 1997; 336: 551–557.
- Kim JS, Bashford G, Murphy TK *et al.*: Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011; 152: 1018–1023.
- Lieb R, Becker E, Altamura C: The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 445–452.
- 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.
- LYRICA. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=561>.
- Lyrica. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000546/WC500046603.pdf.
- Maier W, Linden M, Sartorius N: Psychische Erkrankungen in der Allgemeinpraxis: Ergebnisse und Schlussfolgerungen einer WHO-Studie. *Dtsch Arztebl* 1996; 93: A-1202–A-1206.
- Mandos LA, Reinhold JA, Rickels K: Achieving remission in generalized anxiety disorder: what are the treatment options? *Psychiatr Times* 2009; 26: 38–41.
- Marencak J, Cossons NH, Darekar A *et al.*: Investigation of the clinical efficacy and safety of pregabalin alone or combined with tolterodine in female subjects with idiopathic overactive bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2011; 30: 75–82.
- 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.
- Nutt D, Mandel F, Baldinetti F: Early onset anxiolytic efficacy after a single dose of pregabalin: double-blind, placebo- and active-comparator controlled evaluation using a dental anxiety model. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 867–873.
- Ogawa S, Satoh J, Arakawa A *et al.*: Pregabalin treatment for peripheral neuropathic pain: a review of safety data from randomized controlled trials conducted in Japan and in the west. *Drug Saf* 2012; 35: 793–806.
- Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE *et al.*: Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 533–540.
- 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.
- Puzyński S, Wciórka J (eds.): *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne*. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vealuis”, Kraków – Warszawa 2000.
- 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, Shiovitz 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.
- Roth T, van Seventer R, Murphy TK *et al.*: The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2411–2419.
- Schifano F: Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs* 2014; 28: 491–496.
- Sjoberg G, Feychting K: Pregabalin overdose in adults and adolescents – experience in Sweden. *Clin Toxicol* 2010; 48: 282.
- Stahl SM, Porreca F, Taylor CP *et al.*: The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34: 332–339.
- Taylor CP, Angelotti T, Fauman E: Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel $\alpha_2\text{-}\delta$ ($\alpha_2\text{-}\delta$) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007; 73: 137–150.
- Valente MM, Bortolotto V, Cuccuruzzo B *et al.*: $\alpha_2\delta$ ligands act as positive modulators of adult hippocampal neurogenesis and prevent depression-like behavior induced by chronic restraint stress. *Mol Pharmacol* 2012; 82: 271–280.
- Wittchen HU, Jacobi F: Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 357–376.
- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J *et al.*: The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655–679.
- Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC *et al.*: DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 355–364.
- Wood DM, Berry DJ, Glover G *et al.*: Significant pregabalin toxicity managed with supportive care alone. *J Med Toxicol* 2010; 6: 435–437.
- 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.