

Pregabalina w terapii zaburzeń lękowych

Pregabalin in the treatment of anxiety disorders

II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska
Correspondence to: II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

Streszczenie

Zaburzenia lękowe to jedne z najczęściej występujących zaburzeń psychicznych. Dotychczas stosowane metody leczenia nie są wystarczająco skuteczne, dlatego podejmuje się kolejne próby. Pregabalina uchodzi za lek obiecujący pod tym względem: w badaniach klinicznych wykazano, że jest co najmniej równie skuteczna w terapii zespołu lęku uogólnionego jak leki przeciwdepresyjne o działaniu serotoninergicznym. Przeprowadzono także badanie oceniające jej skuteczność w leczeniu zespołu lęku społecznego (wykorzystano metodę podwójnie ślepej próby, działanie leku porównywano z placebo) – wyniki wskazują na skuteczność pregabaliny. Opublikowano również serię opisów kazuistycznych na temat wykorzystania pregabaliny w terapii lekoopornego zespołu obsesyjno-kompulsyjnego. Również w tym przypadku lek okazał się skuteczny. W badaniach dotyczących zaburzeń lękowych skuteczność pregabaliny była porównywalna do skuteczności benzodiazepin, choć takie porównanie nie jest w pełni uzasadnione – benzodiazepin nie można stosować w długotrwałych kuracjach, a skuteczność pregabaliny rośnie z upływem czasu. Pregabalina to lek bezpieczny i dobrze tolerowany, zgodnie ze wskazówkami World Federation of Societies of Biological Psychiatry stosowany jako lek pierwszego rzutu w terapii zespołu lęku uogólnionego. Pewne obawy może budzić ewentualne działanie uzależniające pregabaliny, o którym ostatnio coraz więcej się pisze. W artykule zostaną omówione dane dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji tego leku w terapii zaburzeń lękowych.

Słowa kluczowe: zaburzenia lękowe, zespół lęku uogólnionego, pregabalina

Abstract

Anxiety disorders belong to the most common mental disorders. The treatment methods that have been used so far are not effective enough and therefore further attempts are undertaken. Pregabalin is thought to be a promising drug. Clinical studies indicate that it is at least as effective in the treatment of generalised anxiety as antidepressants with serotonergic effects. Moreover, its efficacy has also been tested in the treatment of social anxiety disorder (a double-blind, placebo-controlled trial). The results are indicative of pregabalin efficacy. Furthermore, a series of case reports concerning the application of pregabalin in the treatment of drug-resistant obsessive-compulsive disorder has also been published. Similarly, the drug occurred to be effective. In studies on anxiety disorders, the efficacy of pregabalin was comparable to benzodiazepine, although such a comparison is not justified completely since benzodiazepine cannot be used in long-term therapies whereas the efficacy of pregabalin increases with time. Pregabalin is a safe and well-tolerated drug. According to the indications of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry, it is a first-line drug in generalised anxiety disorder. Certain concerns are raised by a possible addictive effect of pregabalin, which has lately been addressed more and more frequently. This article presents data concerning the efficacy, safety and tolerability of this drug in the treatment of anxiety disorders.

Key words: anxiety disorders, generalised anxiety disorder, pregabalin

WPROWADZENIE

Zaburzenia lękowe występują prawdopodobnie u kilkunastu procent osób z populacji ogólnej (precyzyjne oszacowanie nie jest oczywiście możliwe, ponieważ w wielu przypadkach zaburzenia nie zostają prawidłowo zidentyfikowane i nie są właściwie leczone). Standardowe leczenie zaburzeń lękowych obejmuje różnego rodzaju oddziaływania psychoterapeutyczne, przy czym najczęściej konieczna jest też farmakoterapia. Zgodnie z zasadami prezentowanymi w podręcznikach i wskazówkach podstawą farmakoterapii zaburzeń lękowych powinny być leki przeciwdepresyjne: selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD).

Można jednak z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że lekami stosowanymi najczęściej są benzodiazepiny (BDZ). Jest to praktyka błędna, ponieważ przynoszą one tylko okresową ulgę w lęku i nie nadają się do długotrwałego stosowania – nie tylko dlatego, że mają właściwości uzależniające (niekiedy silnie), lecz także dlatego, że podczas długotrwałej terapii bardzo wyraźnie spada ich skuteczność. Dodatkową niedogodność stanowi wyraźny niekorzystny wpływ BDZ na szereg funkcji poznawczych (pamięć krótkotrwała, koncentracja), który może powodować znaczne upośledzenie codziennego funkcjonowania pacjentów.

Jedną z przyczyn niezasłużonej kariery BDZ jest słabość leków konkurencyjnych, np. zbyt wolny początek działania. Stale poszukuje się więc nowych związków, które pozwoliłyby na optymalizację terapii lęku bez równoczesnego ryzyka uzależnienia. Jedną z nowszych propozycji w tym zakresie jest pregabalina, stosowana dotychczas głównie w terapii padaczki i bólów neuropatycznych. Mechanizm działania tego leku polega na zmniejszeniu przewodności glutaminergicznego, które – jak się uważa – jest zwiększone u osób z zaburzeniami lękowymi.

SKUTECZNOŚĆ DZIAŁANIA PRZECIWLĘKOWEGO PREGABALINY

Zespół lęku uogólnionego (*generalized anxiety disorder, GAD*)

W ostatnich latach opublikowano kilka dużych badań oceniających skuteczność pregabaliny w terapii GAD.

W najnowszym z nich, przeprowadzonym przez Olivaresa i wsp. (2015), wzięło udział 133 pacjentów z GAD i niewystarczającą reakcją na terapię lekiem przeciwdepresyjnym (LPD) z grupy SSRI lub SNRI. Reakcję na LPD uznawano za niewystarczającą, jeśli po sześciu miesiącach (!) po prawidłowo prowadzonego leczenia utrzymywały się istotne objawy choroby, wynik w Skali Lęku Hamiltona (*Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A*) był wyższy niż 16 punktów,

a wynik w skali Clinical Global Impression (CGI) – wyższy niż 3 punkty. Autorzy zwracają uwagę, że pacjenci mieli objawy depresji o dużym nasileniu, jednak nie należy tego rozumieć w ten sposób, iż u badanych występowały równocześnie dwie choroby – w przypadku osób z GAD o ciężkim i długotrwałym przebiegu objawy depresji są regułą. Jak się zatem wydaje, Olivares i wsp. chcieli po prostu podkreślić, że prowadzili badania z udziałem pacjentów o ciężkim przebiegu GAD. Uczestnicy przyjmowali pregabalina w dawce 222 mg/d. Niemal wszyscy badani (z wyjątkiem czterech) otrzymywali ten lek jako kurację dodaną do LPD (20%), LPD w skojarzeniu z BDZ (57%), samymi BDZ (4,5%) albo w innym zestawieniu (15,1%). Pacjenci byli badani po trzech i sześciu miesiącach kuracji skojarzonej z wykorzystaniem pregabaliny. Liczba punktów w skali HAM-A zmniejszyła się średnio o 36% po trzech miesiącach i 57% po sześciu miesiącach. Redukcja liczby punktów w Skali Oceny Depresji Montgomery–Asberg (*Montgomery–Asberg Depression Rating Scale, MADRS*) wyniosła na zakończenie badania 56,6%, co oznacza wielkość efektu na poziomie 5,0. Zdaniem autorów uzyskane przez nich wyniki wyraźnie wskazują, że pregabalina jest skutecznym dodatkiem do kuracji LPD u osób, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło wystarczającego efektu.

W badaniu Rickelsa i wsp. (2012) pregabalina również była stosowana jako lek dodany do dotychczasowej kuracji. Badanie miało charakter próby randomizowanej z kontrolą placebo i wykorzystaniem metody podwójnie ślepej próby. Uczestnicy zostali losowo podzieleni na przyjmujących placebo ($n = 176$) i otrzymujących pregabalina ($n = 180$). Po ośmiu tygodniach kuracji obserwowano istotnie większą redukcję liczby punktów w HAM-A w grupie osób przyjmujących aktywne leczenie, a także większy odsetek reakcji na leczenie – definiowanej jako zmniejszenie liczby punktów w HAM-A o co najmniej 50% (47,5% vs 35,2%) – w grupie otrzymujących pregabalina. Według autorów wyniki wskazują na to, iż pregabalina jest skuteczna w terapii skojarzonej (z LPD) zespołu lęku uogólnionego u pacjentów, u których monoterapia LPD nie przyniosła wystarczającego efektu.

Kolejne badanie, przeprowadzone przez Kaspera i wsp. (2009), to najnowsza ocena skuteczności pregabaliny stosowanej w monoterapii. Badanie przeprowadzono z wykorzystaniem metody podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej placebo. W badaniu wzięło udział 121 pacjentów leczonych pregabalina, 125 przyjmujących wenlafaksynę o przedłużonym uwalnianiu i 128 otrzymujących placebo. U wszystkich uczestników rozpoznawano GAD. Nasilenie choroby było nieco mniejsze niż w poprzednich dwóch cytowanych badaniach, ponieważ kryterium kwalifikacji stanowiło uzyskanie co najmniej 10 punktów w skali HAM-A. Ocena stanu psychicznego przeprowadzono w dniu rozpoczęcia badania, po czterech dniach leczenia, a następnie co tydzień aż do zakończenia badania (osiem tygodni). Jednym z celów autorów była ocena szybkości działania każdego leku, stąd badanie w czwartym dniu kuracji. Okazało się, że pregabalina

już w czwartym dniu stosowania jest istotnie skuteczniejsza nie tylko od placebo, lecz także od wenlafaksyny (w tym dniu dawka pregabaliny wynosiła 150 mg/d, a dawka wenlafaksyny – 75 mg/d). Po ośmiu tygodniach pregabalina była istotnie skuteczniejsza niż placebo, jeśli chodzi o wpływ na redukcję liczby punktów w HAM-A. Różnica między wenlafaksyną a placebo nie była istotna statystycznie, podobnie jak różnica między pregabalina a wenlafaksyną po ośmiu tygodniach leczenia. Autorzy zwracają uwagę, że analizę wyników badania utrudnia duża „skuteczność” placebo – okazało się ono podobnie skuteczne jak aktywne leki (np. wenlafaksyna!) w innych badaniach z udziałem osób z GAD. Mimo wszystko wyniki wskazują, iż pregabalina nie tylko jest skuteczna w monoterapii GAD, lecz także przynosi szybkie efekty, co – jak już wspomniano – ma bardzo duże znaczenie: brak szybkiego działania LPD to jedna z przyczyn niezasłużonej popularności BDZ.

Szczególny charakter miało badanie przeprowadzone przez Steina i wsp. (2008). Autorów zainteresowała kwestia rzadko poruszana w kontekście oceny pregabaliny, a mianowicie wpływ leku na objawy depresji związane z GAD. Co prawda do wspomnianego badania Olivaresa i wsp. (2015) kwalifikowano osoby z nasilonymi objawami depresji, jednak pierwotnym miernikiem skuteczności pregabaliny był jej wpływ na objawy lęku, a nie na objawy depresji. Badanie Steina i wsp. (2008) miało charakter dokonanej *post-hoc* analizy danych uzyskanych w sześciu badaniach klinicznych oceniających skuteczność pregabaliny. 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). Do udziału w badaniu kwalifikowano pacjentów z GAD, którzy uzyskali w skali HAM-A co najmniej 20 punktów (a więc nasilenie choroby było znacznie większe niż w poprzednio omawianych badaniach). Łącznie zakwalifikowano 210 chorych przyjmujących pregabalina w dawce 150 mg/d, 455 zażywających pregabalina w dawce 300–450 mg/d, 406 leczonych pregabalina w dawce 600 mg/d oraz 484 osoby otrzymujące placebo. We wszystkich grupach stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresji w porównaniu z grupą placebo, przy czym najlepszy wynik uzyskano u pacjentów leczonych pregabalina w dawce 300–450 mg/d. Zdaniem autorów uzyskany wynik dowodzi skuteczności tego leku w terapii objawów depresji występujących w przebiegu GAD.

Kolejne klasyczne badanie skuteczności pregabaliny w terapii GAD – wielośrodkowe, randomizowane, z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej placebo – przeprowadzili Montgomery i wsp. (2006). Aktywnym lekiem zastosowanym do porównania była wenlafaksyna. Także w tym badaniu uczestniczyli pacjenci z dużym nasileniem objawów (co najmniej 20 punktów w HAM-A). Chorych losowo przydzielono do czterech grup: leczenia

pregabalina w dawce 400 mg/d ($n = 97$), pregabalina w dawce 600 mg/d ($n = 110$), wenlafaksyna w dawce 75 mg/d ($n = 113$) i przyjmujący placebo ($n = 101$). Oceny stanu psychicznego dokonywano raz na tydzień. Zarówno pregabalina w obu dawkach, jak i wenlafaksyna w dawce stosowanej w badaniu okazały się istotnie skuteczniejsze od placebo, jeśli chodzi o redukcję liczby punktów w HAM-A po sześciu tygodniach leczenia. Działanie pregabaliny obserwowano szybciej niż działanie wenlafaksyny. Jeśli jako miernik skuteczności przyjmowano odsetek osób, u których po sześciu tygodniach kuracji liczba punktów w HAM-A spadła o co najmniej 50%, to pregabalina w dawce 400 mg/d była porównywalna do wenlafaksyny; obie okazywały się istotnie lepsze od placebo – w przeciwieństwie do pregabaliny w dawce 600 mg/d. 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 okazał się 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.

Najstarsze cytowane tu badanie dotyczące oceny skuteczności pregabaliny w terapii GAD pochodzi sprzed 10 lat i 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 – w tym przypadku alprazolam. Można mieć oczywiście zastrzeżenia do doboru leku porównawczego, ponieważ BDZ w monoterapii nie powinno się stosować w leczeniu GAD (alprazolam jest zresztą znany z potencjału uzależniającego). Dobór taki ma jednak niewątpliwie uzasadnienie praktyczne: prawdopodobnie większość osób z GAD otrzymuje BDZ, w tym bardzo wiele alprazolam, więc badanie oddaje realia prawdziwego życia (co w przypadku badań lekowych wcale nie jest częste). W badaniu uczestniczyli pacjenci leczenia ambulatoryjnie z powodu GAD, u których wstępna liczba punktów w skali HAM-A wynosiła co najmniej 20. Porównywano trzy dawki pregabaliny – 300 mg/d ($n = 91$), 450 mg/d ($n = 90$) i 600 mg/d ($n = 89$) – z alprazolamem w dawce 1,5 mg/d ($n = 93$) oraz placebo ($n = 91$). Badanie trwało jedynie cztery tygodnie, co oznacza m.in., że dawkę pregabaliny zwiększano bardzo szybko: we wszystkich grupach rozpoczynano leczenie od 300 mg/d, po czterech dniach zwiększano do 450 mg/d, a już po siedmiu – do 600 mg/d. Tak szybkie zwiększanie dawki nie jest zgodne z zaleceniami producenta i mogłoby skutkować gorszą tolerancją leku. Tolerancja okazała się jednak bardzo dobra, obie niższe dawki pregabaliny były wręcz lepiej tolerowane niż placebo (!) – częstość przerwania kuracji z powodu działań niepożądanych wyniosła 3% dla dawek pregabaliny 300 mg/d i 8% dla 450 mg/d, 10% dla placebo, 14% dla alprazolamu i 15% dla dawki pregabaliny 600 mg/d. Okazało się, że wszystkie badane dawki pregabaliny i alprazolam

są skuteczniejsze, jeśli chodzi o redukcję liczby punktów w HAM-A. Największą skuteczność stwierdzono dla pregabaliny w dawce 300 mg/d – tylko w tej grupie odsetek osób, które dobrze zareagowały na leczenie, był istotnie wyższy nie tylko od wartości uzyskanej przez grupę przyjmujących placebo, lecz także od odsetka popraw w grupie alprazolamu. Szybkość działania alprazolamu i pregabaliny była porównywalna. Zdaniem autorów wyniki badania wskazują, że pregabalina we wszystkich ocenianych dawkach jest skuteczna w leczeniu psychicznych i somatycznych objawów lęku u osób z GAD. Wydaje się – choć tego wniosku nie ma w artykule – iż dawka pregabaliny 600 mg/d, zwłaszcza przy tak szybkim zwiększaniu, pogarsza tolerancję i nie wpływa pozytywnie na skuteczność leczenia.

Wyniki dotychczasowych badań sprawiły, że World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) w 2012 roku uznała pregabalinę za lek pierwszego rzutu w terapii GAD (kategoria A1 – pełen zakres dowodów na skuteczność) (Bandelow *et al.*, 2012).

GAD u osób w podeszłym wieku

Przeprowadzono też badanie oceniające skuteczność pregabaliny w terapii GAD u osób w podeszłym wieku (powyżej 60. roku życia) (Oulis *et al.*, 2011). Pregabalina była stosowana jako lek dodany do kuracji LPD. Do badania zakwalifikowano 94 chorych z rozpoznaniem depresji i towarzyszącego GAD. Badanie trwało 12 tygodni i miało charakter otwarty. Do otrzymywanego do tej pory przez badanych LPD dodawano pregabalinę w dawce stopniowo rosnącej do 225 mg/d. Po czterech tygodniach obserwowano istotną poprawę pod względem nasilenia depresji, w kolejnych tygodniach kuracji poprawa ta utrzymywała się i była coraz wyraźniejsza. Istotne zmniejszenie nasilenia lęku obserwowano już w drugim tygodniu kuracji. Według autorów pregabalina jest skuteczna w terapii depresji i lęku w populacji pacjentów w podeszłym wieku. Pregabalinę badano również we wskazaniach, które nie są zarejestrowanymi wskazaniami do stosowania tej substancji leczniczej.

Zespół lęku społecznego (social anxiety disorder, SAD)

Przeprowadzono jedno badanie pilotażowe oraz jedno badanie z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo oceniające skuteczność pregabaliny w terapii SAD (skrót jest mylący – w ten sam sposób określa się także chorobę afektywną sezonową!) (Feltner *et al.*, 2011; Karaiskos *et al.*, 2013). Autorzy zwracają uwagę, że obecnie leki pierwszego rzutu w terapii SAD to leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI i SNRI. Są one jednak skuteczne u mniej niż 50% pacjentów, co sprawia, że bardzo ważne jest poszukiwanie nowych sposobów terapii. Wstępne wyniki badania, które przeprowadzili Pande i wsp., wskazują na skuteczność pregabaliny stosowanej w dawce 600 mg/d. W celu dokładniejszej oceny skuteczności autorzy zdecydowali się

na kolejne badanie – z udziałem większej grupy pacjentów (Pande *et al.*, 2004). W badaniu Feltnera i wsp. (2011) udział wzięło 329 pacjentów z SAD. Chorzy zostali losowo podzieleni na grupy: przyjmujących pregabalinę w dawce 300 mg/d ($n = 78$), pregabalinę w dawce 450 mg/d ($n = 86$), pregabalinę w dawce 600 mg/d lub placebo ($n = 82$). Miernikiem skuteczności była redukcja liczby punktów w Skali Lęku Społecznego Liebowitza (*Liebowitz Social Anxiety Scale*, LSAS). Badanie trwało 11 tygodni, pregabalinę stosowano w monoterapii. Przyjmowana w dawce 600 mg/d już w pierwszym tygodniu kuracji okazała się istotnie skuteczniejsza od placebo. Dwie pozostałe dawki pregabaliny były skuteczniejsze od placebo, ale różnica nie była w tym przypadku istotna statystycznie. Podobnie jak Pande i wsp. (2004), autorzy badania wskazują, że pregabalina może być skuteczna w terapii SAD, lecz jedynie w największej stosowanej dawce (600 mg/d).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (obsessive-compulsive disorder, OCD)

W piśmiennictwie autor niniejszej pracy znalazł jedno doniesienie dotyczące skuteczności pregabaliny stosowanej jako lek dodany do kuracji złożonej z SSRI i leku przeciwpsychotycznego w terapii lekoopornego OCD. Autorzy tego badania – Oulis i wsp. (2011) – również są zdania, że to pierwsze takie doniesienie. Przypominają na wstępie, iż OCD jest zaburzeniem bardzo trudnym do leczenia. W przypadku braku skuteczności SSRI (lub klomipraminy, o której jednak badacze nie wspomnieli) zaleca się dziś powszechnie dodanie do kuracji leku przeciwpsychotycznego, lecz skuteczność takiego postępowania stwierdza się jedynie u około 30% pacjentów (z grupy tych, którzy nie zareagowali na LPD). W badaniu wzięło udział 10 chorych (w tym czterech mężczyzn), u których bez powodzenia stosowano lek z grupy SSRI i atypowy lek przeciwpsychotyczny (olanzapina, risperidon, amisulpryd, aripiprazol) w wystarczającej dawce i przez wystarczająco długi czas. Chorzy otrzymali dodatkowo pregabalinę w dawce 225–675 mg/d (średnio na zakończenie badania: 405 mg/d). Autorzy obserwowali u wszystkich uczestników wyraźną poprawę w zakresie objawów OCD, przy czym u ośmiu chorych poprawa utrzymywała się przez okres katarnezy (z artykułu nie wynika, jak długo trwała obserwacja po zakończeniu ośmiotygodniowego badania), a u dwóch – jedynie do czwartego tygodnia po badaniu. Za dodatkową korzyść dla pacjentów można uznać fakt, że u kilku z nich odstawiono podczas podawania pregabaliny leki z grupy BDZ. Zdaniem autorów uzyskany wynik świadczy o skuteczności pregabaliny w terapii OCD. Potwierdzenie tego wyniku byłoby niezwykle wartościowe – ze względu na ogromne kłopoty ze skuteczną farmakoterapią tego zaburzenia.

TOLERANCJA I BEZPIECZEŃSTWO

We wszystkich cytowanych do tej pory pracach dotyczących skuteczności pregabaliny oceniano także tolerancję

i bezpieczeństwo leku. Autorzy są zgodni co do tego, że pregabalina jest dobrze tolerowana. W badaniach kontrolowanych częstość przerywania kuracji z powodu objawów niepożądanych zwykle nie przekracza 10%, czyli pozostaje na poziomie placebo (charakterystyczne dla badań kontrolowanych jest to, że placebo okazuje się z jednej strony niezwykle skuteczne – aż 30–40% w terapii zaburzeń lękowych i depresji – a z drugiej niezwykle „szkodliwe”; trudno sobie wyobrazić, aby w warunkach naturalnych, czyli bez uprzedzenia pacjenta, że być może otrzymuje potencjalnie szkodliwą substancję czynną, aż 10% osób skarżyło się na silne objawy niepożądane związane z przyjmowaniem absolutnie obojętnej substancji!).

Jednak bezpieczeństwo i tolerancję leków ocenia się lepiej, z wyżej wymienionych względów, w badaniach naturalistycznych. Wyniki takiego badania opublikowali Dobra i wsp. (2012). Do badania zakwalifikowano 114 pacjentów, którzy w warunkach ambulatoryjnych otrzymywali pregabalina jako lek dodany do dotychczasowej kuracji (nie brano pod uwagę monoterapii pregabaliną). Kwalifikowano jedynie chorych z rozpoznaniem zaburzeń nastroju lub zaburzeń lękowych, wykluczano osoby z rozpoznaniem schizofrenii, zaburzeń osobowości i niepełnosprawności intelektualnej. Badanie trwało sześć miesięcy, wizyty kontrolne wyznaczano raz na miesiąc. Średni wiek badanych wynosił 52 lata, większość uczestników miała współwystępujące zaburzenie psychiczne (59%) i/lub współwystępującą chorobę somatyczną (ponad 62%). Średnia stosowana dawka pregabaliny wyniosła 113 mg/d – autorzy tłumaczą, że stosowanie tak małej dawki wiązało się z faktem, iż lek był używany w politerapii. Na występowanie działań ubocznych związanych z podjęciem leczenia pregabaliną skarżyło się jedynie dziewięciu badanych (7,9%). Tylko dwóch chorych (1,75%) przerwało kurację z powodu działań niepożądanych. Do najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych należały: sedacja (3,4%), zawroty głowy (0,9%), nudności (0,9%), biegunka (0,9%), kaszel (0,9%) i obrzęki obwodowe (0,9%); ponieważ w tym badaniu 0,9% oznacza jedną osobę, autor niniejszej pracy nie zdziwiłby się, gdyby wszystkie te objawy zgłosił ten sam pacjent, wrażliwy na różne objawy. Badano też ryzyko wystąpienia objawów odstawienia i tzw. lęku z odbicia u pacjentów leczonych pregabaliną (Kasper *et al.*, 2014). W badaniu uczestniczyło łącznie 615 chorych z GAD, którzy przez 12 bądź 24 tygodnie przyjmowali pregabalina w dawce 450–600 mg/d lub 150–300 mg/d (dawkowanie w tym zakresie było elastyczne). Miernik wystąpienia objawów odstawienia stanowiło zwiększenie liczby punktów w skali Physician Withdrawal Checklist (PWC). W obu grupach pacjentów leczonych pregabaliną obserwowano jedynie bardzo niewielkie zwiększenie liczby punktów w PWC – 2,8 punktu w przypadku dawki większej, 1,7 punktu w przypadku mniejszej. Pewien niepokój musi jednak budzić fakt, że równie niewielkie nasilenie objawów odstawienia (2,2 punktu w PWC) stwierdzano u przyjmujących w tym samym okresie lorazepam w dawce 3–4 mg/d (!). Nie jest to zgodne z intuicją

kliniczną: wydaje się, że stosowanie dość dużej dawki lorazepamu przez dość długi czas powinno wywołać silniejsze objawy abstynencyjne. Niemniej jednak zdaniem autorów wynik badania wskazuje, że ryzyko wystąpienia objawów odstawienia i lęku z odbicia jest w przypadku pregabaliny niewielkie (w przypadku kuracji trwających 12 i 24 tygodnie).

Pregabalina była zresztą stosowana jako lek zmniejszający nasilenie objawów abstynencyjnych po odstawieniu długo przyjmowanych BDZ (Bobes *et al.*, 2012). Badanie miało charakter oceny prospektywnej, niekontrolowanej, trwało 12 tygodni. Wzięło w nim udział 282 pacjentów spełniających kryteria uzależnienia od BDZ. Chorzy otrzymywali pregabalina w dawce wynoszącej średnio 315 mg/d i mieli stopniowo odstawiać przyjmowane leki z grupy BDZ. Całkowite odstawienie BDZ, kontrolowane badaniem poziomu leku we krwi, udało się uzyskać u 52% badanych. U osób, które odstawiły BDZ, stwierdzono istotną poprawę w zakresie lęku i funkcjonowania. Po 12 tygodniach leczenia tolerancja pregabaliny była oceniana jako dobra lub doskonała przez 90% lekarzy i 83% pacjentów. Wyniki wskazują oczywiście na potencjalną przydatność pregabaliny w procesie odstawiania BDZ, ale nie odpowiadają ostatecznie na pytanie o jej właściwości uzależniające.

RYZYKO NADUŻYWANIA PREGABALINY

Teoretycznie, ze względu na mechanizm działania, pregabalina nie powinna mieć właściwości uzależniających, od początku zresztą jest pod tym względem przeciwstawiana lekom z grupy BDZ. Mimo to od 2008 roku pojawiają się pojedyncze doniesienia dotyczące nadużywania pregabaliny, a nawet uzależnienia od tego leku (Gahr *et al.*, 2013). Gahr i wsp. dokonali przeglądu bazy danych Niemieckiego Federalnego Instytutu Leków i Urzędzeń Medycznych (*Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*, BfArM) i stwierdzili, że do 2012 roku (data napisania artykułu, opublikowanego w roku następnym) zgłoszono 55 przypadków nadużywania pregabaliny czy uzależnienia od tego leku. Średnia wieku osób nadużywających wynosiła 36 lat, w 64% byli to mężczyźni, średnia przyjmowana przez nich dawka leku wynosiła 1424 mg/d. Niemal połowę z tych osób określono jako „politoksykomanów”, tylko u 24% występowały zaburzenia psychiczne. Autorzy zwracają uwagę, że zgłaszanie przypadków nadużywania do BfArM nie jest obowiązkowe, stąd też ich doniesienie nie może służyć do oszacowania częstości występowania wspomnianego problemu. Zdaniem badaczy należy zachować ostrożność, kiedy przepisuje się pregabalina osobom skłonny do uzależnień.

Autor najnowszego przeglądu dotyczącego potencjału uzależniającego pregabaliny i gabapentyny – Schifano (2014) – stwierdza, po dokładnym omówieniu dostępnych danych na ten temat, iż ryzyko „niewłaściwego używania” (termin *misuse* odnosi się zarówno do uzależnienia, jak i nadużywania substancji) pregabaliny stosowanej w dawkach

terapeutycznych u osób, u których w przeszłości nie stwierdzano nadużywania substancji, jest (może być) mniejsze niż ryzyko nadużywania benzodiazepin, alkoholu czy substancji zabronionych. Wniosek ten nie odnosi się jednak do populacji osób szczególnie zagrożonych, co potwierdza wyniki analizy Gahra i wsp. (2013).

Martinotti (2012) w opracowanej przez siebie opinii stwierdza, że ryzyko wystąpienia nadużywania pregabaliny dotyczy 4% pacjentów. Co ciekawe, ten sam autor pisze, iż ryzyko nadużywania placebo (!) wynosi 1% (!). Artykuł ten rzuca nowe światło na sposób definiowania terminu „uzależnienie” przez część autorów.

Dla rozsądnie myślącego człowieka placebo (czyli substancja pozbawiona jakiegokolwiek działania) z pewnością nie może mieć właściwości uzależniających. Równie niemożliwe, a przecież nagminnie opisywane, jest wywołanie przez placebo bólów głowy, drżenia, swędzenia, złego samopoczucia, zapań itp. Gdzie tkwi błąd? Autor niniejszej pracy nie ma wątpliwości (i nikt nie powinien ich mieć), że jeśli chory skarży się na ból głowy, pieczenie czy swędzenie, to rzeczywiście je odczuwa; w przeciwnym razie nie zgłaszałyby przecież takich objawów. Zakłada się dobrą wolę i szczerść pacjentów – inaczej większość badań, szczególnie w psychiatrii i psychologii, byłaby niemożliwa do przeprowadzenia. Rzecz więc nie w tym, że pacjenci nie czują tego, co czują. Rzecz w tym, że to nie placebo jest przyczyną. Przyczyną jest pewna reakcja psychologiczna (a nie chemiczna) zachodząca pod wpływem placebo. Podobnie należy rozumieć właściwości uzależniające placebo: placebo ich nie ma, ale pacjent może mieć określone skłonności. Innymi słowy: to niektórzy ludzie wykazują tendencję do uzależnienia niezależnie od stosowanej substancji, a nie niektóre substancje uzależniają wszystkich ludzi. Nie oznacza to, iż nie istnieją substancje uzależniające, należy jednak rezerwować to określenie dla substancji mogących powodować uzależnienie u znaczącego odsetka przyjmujących je osób, i to osób o różnych charakterystykach (a więc np. nie tylko młodych mężczyzn ze skłonnością do politoksykomanii), przy czym nie do końca wiadomo, jaki odsetek powinno się tu uznać za znaczący.

W powszechnym odczuciu właściwości uzależniające mają alkohol, nikotyna, opiaty, benzodiazepiny, nie mają ich natomiast woda, kotlet schabowy, ziemniaki czy buraczki. Z kolei leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, przeciwdrgawkowe czy pregabalina należą – jak się wydaje – do „szarej strefy”. O tym, czy ich właściwości zostaną uznane za uzależniające, w większym stopniu może decydować stanowisko osoby oceniającej niż fakty (pytanie też, jakie fakty dany człowiek wybierze). Osoby o orientacji psychologicznej, będące zwolennikami stosowania wyłącznie psychoterapii, są skłonne do włączenia wszystkich leków stosowanych w psychiatrii do zbioru „przynajmniej podejrzanych o działanie uzależniające”, a biologicznie ukierunkowani lekarze wyrażą opinię wręcz przeciwną: „Żadne leki nie są uzależniające, bo to leki, a leki są dobre”. Nie można sobie jednak pozwolić na udzielenie odpowiedzi typu:

„Pregabalina jest lub nie jest uzależniająca w zależności od poglądów wyznawanych przez oceniającego”. Teoretycznie byłoby to wygodne, ale w praktyce zupełnie nieprzydatne dla pacjentów, którzy wymagają od lekarza klarownej porady oraz kalkulacji korzyści i ryzyka związanych z leczeniem. Stan wiedzy na temat pregabaliny pozwala na stwierdzenie, że lek ten bywa nadużywany przez szczególną populację osób, a mianowicie przez pacjentów, którzy mieli w przeszłości albo mają obecnie problemy z uzależnieniami od innych substancji. Dla pozostałych pacjentów lek jest prawdopodobnie bezpieczny, ponieważ jego mechanizm działania nie wskazuje na właściwości uzależniające – choć zawsze trzeba brać pod uwagę, iż ludzie potrafią uzależnić się od substancji, które takich właściwości teoretycznie nie mają. Zgodnie z opublikowaną niedawno pracą przeglądową autorstwa Framptona (2014) potencjał uzależniający pregabaliny należy ocenić jako niewielki, gdyż „pozytywny efekt psychologiczny związany z przyjmowaniem leku jest słaby i nietrwały [...], w badaniu otwartym 16,7% pacjentów relacjonowało euforię (występującą pierwszego dnia kuracji, trwającą średnio cztery dni), jednak tylko u jednego pacjenta (0,2%) euforia ta osiągnęła duże nasilenie”. Ponadto w przypadku stopniowego odstawiania pregabaliny zakończenie kuracji tym lekiem nie wywołuje objawów abstynencyjnych bądź są one mało nasilone.

PODSUMOWANIE

Jak wynika z przeprowadzonych dotąd badań, poprawnych metodologicznie i obejmujących wystarczająco liczne grupy, pregabalina może być z dobrym skutkiem stosowana w terapii GAD – zarówno jako lek uzupełniający dotychczasową kurację (u pacjentów lekoopornych), jak i w monoterapii. Kwestia odpowiedniego dawkowania nie jest do końca rozstrzygnięta, ale wydaje się, że optymalna dawka wynosi 300–450 mg/d (lek podawany dwa razy dziennie); u niektórych pacjentów wystarczająca może być dawka 150 mg/d. Stosowanie dawek wyższych nie wiązało się z większymi korzyściami klinicznymi, zwiększało natomiast ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Początek działania leku jest szybki, porównywalny do czasu działania benzodiazepin, a siła działania – porównywalna do silnie działających leków przeciwdepresyjnych (wenlafaksyna). Trwałość efektu nie została wystarczająco zbadana.

Przeprowadzono także jedno w pełni poprawne badanie dowodzące skuteczności pregabaliny w terapii zespołu lęku społecznego. W tym przypadku najskuteczniejsza okazała się dawka 600 mg/d.

Skuteczność pregabaliny w terapii skojarzonej wykazano też w zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym, ale doniesienie ma charakter badania otwartego. Konieczne jest potwierdzenie bardzo zachęcającego wyniku.

Pregabalina to lek bezpieczny i dobrze tolerowany. Opiswane działania niepożądane mają na ogół łagodny przebieg i nie występują często. Rzadko zdarza się przerywanie kuracji z ich powodu. Ze względu na mechanizm eliminacji leku

z organizmu (z moczem, w niezmienionej postaci) u osób przyjmujących pregabalinę należy ocenić wydolność nerek (badanie poziomu kreatyniny).

Pojawiają się doniesienia mówiące o nadużywaniu pregabaliny, a nawet uzależnieniu od leku. Wydaje się, że problem dotyczy specyficznej populacji – osób skłonnych do uzależnień od substancji – nie można jednak zapominać o takim ryzyku również w przypadku innych chorób.

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.

Piśmiennictwo / References

- Bandelow B, Sher L, Bunevicius R *et al.*: WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD: Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012; 16: 77–84.
- Bobes J, Rubio G, Terán A *et al.*: Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: an assessment of its effectiveness in daily clinical practice. *Eur Psychiatry* 2012; 27: 301–307.
- Dobrea C, Buoli M, Arici C *et al.*: Tolerability and use in co-administration of pregabalin in affective patients: a 6-month prospective naturalistic study. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 893–899.
- 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.
- Frampton JE: Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 835–854.
- 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.
- Martinotti G: Pregabalin in clinical psychiatry and addiction: pros and cons. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 1243–1245.
- 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.
- 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, Mourikis I, Konstantakopoulos G: Pregabalin augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 221–224.
- 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.
- 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, 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.
- 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.