

Mariusz Siemiński, Jan Pyrzowski

Klinika Neurologii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Zastosowanie pregabaliny w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych

Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder

Abstract

Pregabalin has recently emerged as a new attractive option for both primary and add-on treatment of generalized anxiety disorder. It appears effective in reducing psychological as well as somatic symptoms of anxiety. When compared to other medications commonly used in this context, pregabalin allows for rapid onset of anxiolytic treatment, shows fewer significant adverse effects and has low dependence potential. It may be a particularly favorable choice for patients with comorbid depression and epilepsy.

Psychiatry 2017; 14, 3: 121–128

Key words: *pregabalin, generalized anxiety disorder, anxiety, anxiolytic treatment*

Wstęp

Zaburzenia lękowe uogólnione (GAD, *generalized anxiety disorder*) stanowią najczęstszą postać zaburzeń lękowych, dotykają nawet 5% populacji dorosłych osób [1]. Istotnie pogarszają jakość życia [2], a obniżona produktywność dotkniętych nimi osób w populacji Stanów Zjednoczonych generuje dla gospodarki tego kraju roczne straty przekraczające 1500 USD/chorego [3]. Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD-10, *International Classification of Diseases and Related Health Problems*) definiuje GAD między innymi również jako lęk wolnopłynący — obecny stale oraz w niewielkim stopniu zależny od czynników zewnętrznych [4]. Uczucie lęku wiąże się z ciągłą antycypacją realnych i wyimaginowanych zagrożeń [5] i koreluje z nadmierną aktywnością ciała migdałowatego oraz przedniej części zakrętu obręczy [6]. Z perspektywy klinicznej manifestacje leku mogą być różnorodne — od uporczywej skłonności do zamartwiania się o sprawy własne oraz osób bliskich po stanowiące wyzwanie we właściwej interpretacji klinicznej objawy somatyczne,

takie jak dyskomfort w nadbrzuszu, drżenia kończyn, wzmożone napięcie mięśniowe czy nadmierna potliwość. Szczegółowe kryteria diagnostyczne GAD przedstawiono w tabeli 1.

Standardem leczenia GAD od wielu lat są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) oraz noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*) — często stosowane jako leki pierwszego rzutu [8]. Remisję uzyskuje jednak zaledwie jeden na trzech pacjentów [9]. Jako lek drugiego rzutu stosuje się zazwyczaj alternatywny SSRI/SNRI, mirtazapinę, buspiron lub benzodiazepiny. Należy zaznaczyć, że wymienione grupy leków charakteryzują się istotnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku SSRI oraz SNRI odnotowuje się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzone funkcje seksualne, uczucie zmęczenia, pobudzenie psychoruchowe lub nawet nasilenie lęku. Długotrwałe przyjmowanie benzodiazepin wiąże się z kolei ze znacznym ryzykiem uzależnienia, a zakończenie leczenia często skutkuje nawrotem lęku [10], tworząc efekt „błędneho koła”. Przewlekły charakter choroby oraz wzmiankowane powyżej trudności terapeutyczne negatywnie wpływają na rokowanie co do ustąpienia lęku. Spośród ogółu cierpiących na GAD po 5 latach remisję osiąga zaledwie 38% [11].

Adres do korespondencji:

dr n. med. Mariusz Siemiński
Klinika Neurologii Dorosłych GUM
80–952 Gdańsk, ul. Dębinki 7
tel. 58 349 36 93, faks: 58 349 23 20
e-mail: msiem@wp.pl

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zaburzeń lękowych uogólnionych według ICD-10 [7]**Table 1.** Diagnostic criteria of generalized anxiety disorder according to ICD 10 [7]

| | |
|---|--|
| A. Okres co najmniej 6 miesięcy nasilonego napięcia, martwienia się i odczuwania obaw dotyczących codziennych wydarzeń i trudności | |
| B. Występują co najmniej cztery z następujących objawów, przy czym jednym z nich musi być objaw wymieniony w grupach objawów od 1 do 4 (a–n): | |
| Grupa 1. Objawy wzbudzenia autonomicznego | Grupa 4. Objawy ogólne |
| a) odczucie bicia lub ciężaru serca, albo przyspieszenie jego czynności, | m) uderzenia gorąca, zimne dreszcze, |
| b) pocenie się, | n) poczucie drętwienia, swędzenia |
| c) drżenie lub dygotanie, | |
| d) suchość w jamie ustnej (niespowodowana lekami ani odwodnieniem) | |
| Grupa 2. Objawy z zakresu klatki piersiowej i brzucha | Grupa 5. Objawy napięcia |
| e) utrudnione oddychanie, | o) napięcie, pobołowanie i ból mięśni, |
| f) uczucie dławienia się, | p) niepokój, niemożność wypoczynku, |
| g) ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, | q) poczucie zamknięcia, znalezienia się "na krawędzi", napięcia psychicznego, |
| h) nudności lub nieprzyjemne doznania brzuszne | r) poczucie ciała obcego w gardle lub trudności w polykaniu |
| Grupa 3. Objawy obejmujące stan psychiczny | Grupa 6. Objawy niespecyficzne |
| i) zawroty głowy, brak równowagi, wrażenie omdlewania, uczucie oszołomienia, | s) wzmożona reakcja na zaskoczenie lub przestrasz, |
| j) poczucie nierealności przedmiotów (derealizacja) albo dystansu czy „nierealności” samego siebie (depersonalizacja) | t) trudności koncentracji, poczucie pustki w głowie z powodu lęku i zmartwień, |
| k) obawa utraty kontroli, „zwariowania”, wyłączenia się, | u) stała drażliwość, |
| l) obawa śmierci | v) trudności zasypiania z powodu zmartwień |
| C. Zaburzenie nie spełnia kryteriów zaburzenia lękowego z napadami lęku panicznego (F41.0), zaburzenia lękowego w postaci fobii (F40.-), zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego (F42.-) ani zaburzenia hipochondrycznego (F45.2) | |
| D. Najczęściej stosowane przesłanki wykluczenia. Zaburzenie lękowe nie jest spowodowane zaburzeniem somatycznym, jak nadczynność tarczycy, organicznym zaburzeniem psychicznym (F00–F09) ani zaburzeniem związanym z substancjami psychoaktywnymi (F10–F19), takimi jak przyjęcie pochodnych amfetaminy lub odstawienie benzodiazepin | |

Właściwości farmakologiczne i spektrum kliniczne zastosowania pregabaliny

Pregabalina jest beta-izobutylo pochodną kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), jednego z najszerzej rozpowszechnionych neurotransmiterów ośrodkowego układu nerwowego. Mimo że jest strukturalnym analogiem GABA pregabalina nie oddziałuje z aktywowanymi przez ten neurotransmiter kanałami chlorkowymi. Jej działanie prawdopodobnie opiera się na interakcji z kanałami wapniowymi typu P/Q — odgrywającymi istotną rolę

w aktywności silnie pobudzonych komórek nerwowych [12, 13]. Kanały wapniowe typu P/Q są jednocześnie domniemanym punktem uchwytu dla wielu innych leków o działaniu anksjolitycznym [12].

W praktyce klinicznej pregabalina jest lekiem między innymi o działaniu przeciwlękowym oraz przeciwdrgawkowym [14]. W terapii padaczki stosowana jest najczęściej w ramach politerapii u pacjentów z opornymi na leczenie napadami ogniskowymi [15]. Ordynowana w monoterapii charakteryzuje się dobrą tolerancją — nie osiąga jednak

Tabela 2. Wybrane wskazania do zastosowania pregabaliny
Table 2. Selected clinical indication for therapy with pregabalin

| | Dawka początkowa | Schemat zwiększania dawki | Dawka maksymalna |
|--|---|---|------------------|
| Uogólnione zaburzenia lękowe u osób dorosłych | 150 mg/d. w 2–3 dawkach podzielonych | Dawkę można zwiększać o 150 mg/d. co 7 dni | 600 mg/d. |
| Leczenie wspomagające napadów częściowych u osób dorosłych | 150 mg/d. | Po 7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg/d. Dawkę maks. można osiągnąć po kolejnym tyg. | |

porównywalnych efektów terapeutycznych jak na przykład szerzej stosowana lamotrygina [16]. Aktualne wskazania kliniczne do zastosowania pregabaliny podsumowano w tabeli 2.

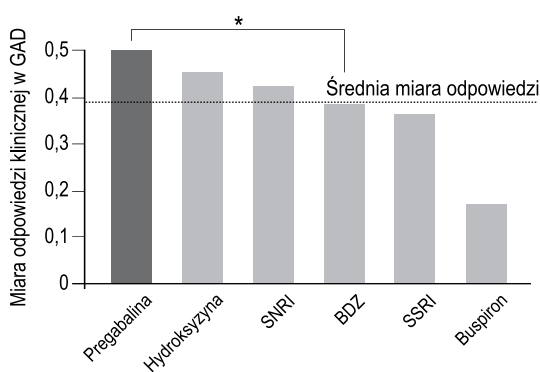
Pregabalina w leczeniu GAD

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Światowej Federacji Psychiatrii Biologicznej (WFSPB, *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*) [17] pregabalina może być stosowana w terapii GAD jako leczenie pierwszego rzutu na równi z lekami przeciwdepresyjnymi (SSRI, SNRI). Skuteczność pregabaliny w terapii GAD została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo. Badania obejmowały zarówno kilkutygodniowe [18–25], jak i kilkumiesięczne [26] okresy obserwacji, a ich wyniki udowodniły skuteczność leku zarówno w populacjach osób młodych [19], jak i tych w podeszłym wieku [20]. Pande i wsp. [22] wykazali w populacji 276 pacjentów z GAD efektywność pregabaliny przy jednoczesnej nieobecności objawów odstawiennych charakterystycznych dla lorazepamu. Wynik badania przeprowadzonego w populacji 271 pacjentów przez Feltnera i wsp. [18] potwierdził skuteczność anksjolityczną pregabaliny oraz niewielkie nasilenie działań niepożądanych. W kolejnych badaniach, poza potwierdzeniem skuteczności leku w terapii GAD, wykazano między innymi jednoczesną efektywność w redukcji zarówno objawów psychicznych, jak i somatycznych [21, 24] oraz możliwość stosowania uproszczonych schematów dawkowania [23] (2 dawki dziennie). Zgodnie z przeprowadzoną metaanalizą [27] w celu osiągnięcia redukcji somatycznych i psychicznych objawów GAD wymagane jest stosowanie dobowej dawki powyżej 300 mg pregabaliny. Dawki w przedziale 300–450 mg/dobę stosowane przez okres co najmniej jednego tygodnia szczególnie korzystnie wpływały na

redukcję depresyjnego nastroju, uczucia napięcia, bezsenności, zaburzeń intelektualnych oraz behawioralnych, jak również objawów somatycznych o charakterze mięśniowym oraz ze strony układu sercowo-naczyniowego. Przeprowadzona metaanaliza wskazuje na potencjalnie większą efektywność pregabaliny w początkowej fazie leczenia GAD w porównaniu z pozostałymi stosowanymi powszechnie grupami leków. Przy średniej mierze odpowiedzi wynoszącej 0,39, skuteczność pregabaliny oszacowano na 0,50, SNRI na 0,42, benzodiazepin na 0,38, SSRI na 0,36, a buspironu na 0,17 [28] (ryc. 1). Pregabalina jest również efektywna w leczeniu skojarzonym z SSRI oraz SNRI w przypadku niepełnej odpowiedzi klinicznej po zastosowaniu tych grup leków [25, 29]. Może być również skutecznie stosowana w tym kontekście klinicznym u pacjentów z nasilonymi objawami depresyjnymi [30]. Szczególną zaletą zastosowania pregabaliny jest wykazana w wielu badaniach szybkość osiągnięcia zadowalającego efektu anksjolitycznego. Podczas gdy w przypadku SSRI czas ten wynosi przeciętnie kilka tygodni [31], pregabalina redukuje nasilenie lęku w ciągu zaledwie kilku godzin [32], dzięki czemu może być stosowana w ramach premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi [33] — podobnie jak benzodiazepiny. W kontekście leczenia GAD szybkość działania pregabaliny przewyższa nie tylko SSRI, ale i SNRI (wenlafaksynę) [19]. Pozwala to na wcześniejszą ocenę odpowiedzi klinicznej na leczenie — możliwą w przypadku pregabaliny już po 2 tygodniach terapii [34], podczas gdy w przypadku stosowania SSRI czas ten wynosi co najmniej 4 tygodnie [35]. Sugerowany schemat dawkowania pregabaliny stosowanej w leczeniu GAD przedstawiono na rycinie 2.

Zastosowanie pregabaliny w GAD skojarzonym z padaczką oraz zaburzeniami depresyjnymi

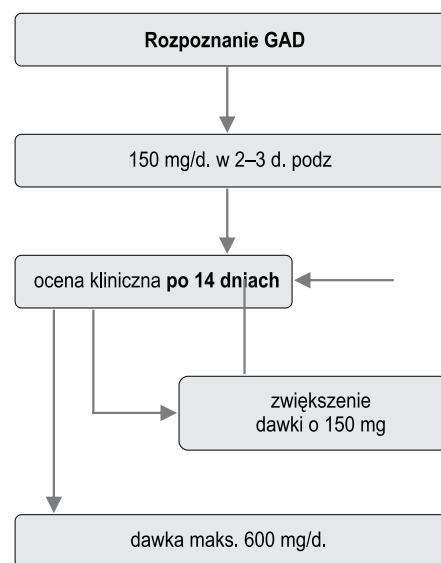
Zaburzenia lekowe współistniejące z padaczką są szeroko rozpowszechnione oraz najpewniej niedostatecznie często



Rycina 1. Porównanie skuteczności terapeutycznej leków stosowanych w zaburzeniach lękowych uogólnionych (GAD) na podstawie metaanalizy [28]. BDZ — benzodiazepiny; SNRI (serotonin norepinephrine reuptake inhibitor) — selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny; SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) — selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Gwiazdką oznaczono istotną różnicę miary skuteczności (0,22) pomiędzy pregabalina a lorazepamem wykazaną w badaniu [18] **Figure 1.** A comparison of effectiveness of drugs used in generalized anxiety disorders, based upon a meta-analysis [28]. BDZ — benzodiazepines, SNRI — serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SSRI — selective serotonin reuptake inhibitor. A star shows a significant difference in efficiency (0.22) between PGB and lorazepam [18]

rozpoznawane i leczone [36]. Rozpowszechnienie GAD u chorych z padaczką szacuje się na 3–12% [37, 38]. W związku z jednoczesnym działaniem anksjolitycznym i przeciwpadaczkowym oraz niższym w stosunku do benzodiazepin potencjałem uzależnienia zastosowanie pregabaliny może być szczególnie korzystne w tej grupie chorych [39]. Niespodziewanie, przeprowadzone w ostatnich latach metaanalizy wykazały, że pregabalina stosowana w ramach monoterapii redukuje współistniejące z GAD objawy depresji, podobnie jak SSRI [40]. Wykazuje również korzystny wpływ na częste w tej grupie pacjentów zaburzenia snu — występujące najczęściej pod postacią bezsenności [41, 42].

Istotną cechą pregabaliny jest jej profil działań niepożądanych — korzystniejszy w stosunku do większości pozostałych grup leków stosowanych w terapii GAD [31]. Szczegółową listę możliwych działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 3. Do częstych powikłań początkowej fazy leczenia należą bóle i zawroty głowy oraz senność [22], większość tych działań ustępuje jednak do 3. tygodnia stosowania leku [43]. Ograniczone dane wskazują na możliwość incydentalnego wystąpienia u pacjentów leczonych pregabalina obrzęków obwodowych [44] oraz zaburzeń funkcji wątroby [45]. Nudności występują rzadziej niż



Rycina 2. Sugerowany schemat postępowania w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych (GAD) przy użyciu pregabaliny u osób z prawidłowym klirensiem kreatyniny (w przypadku niewydolności nerek dawki wymagają korekty przy uwzględnieniu między innymi częstości ew. dializy) **Figure 2.** Suggested therapeutic algorithm for treatment of generalized anxiety disorders with pregabalin in subjects with normal creatinin clearance (in case of renal failure the dose should be corrected)

w przypadku wenlafaksyny [19]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że objawy ze strony przewodu pokarmowego mogą się wiązać z przyjmowaniem preparatu pregabaliny, w którym wykorzystano laktozę jako substancję uzupełniającą i być konsekwencją nietolerancji laktozy. Z tego względu u pacjentów obciążonych nietolerancją laktozy należy starannie dobrać zalecany preparat. Długotrwałe stosowanie pregabaliny wiąże się z niewielkim (~4%) ryzykiem zwiększenia masy ciała [43, 46] będącego znacznie częstszym powikłaniem przy zastosowaniu SSRI [47]. Potencjał uzależniający pregabaliny jest niewielki (patrz poniżej) i nie osiąga poziomu typowego dla benzodiazepin [48].

Potencjał uzależniający oraz ryzyko przedawkowania pregabaliny

Pregabalina może mieć euforyzujący wpływ na 1–10% przyjmujących ją pacjentów [43]. Istniejące doniesienia o nadużywaniu pregabaliny [49, 50] wydają się jednak dotyczyć przede wszystkim pacjentów z historią uzależnienia od innych substancji psychoaktywnych [51, 52]. Nagłe zaprzestanie przyjmowania dużych dawek pregabaliny może powodować umiarkowane objawy

Tabela 3. Możliwe działania niepożądane pregabaliny**Table 3.** Potential adverse effects of pregabalin

| | |
|----------------|--|
| Bardzo często | Zawroty głowy, senność |
| Często | Zwiększenie apetytu, euforia, splątanie, drażliwość, zmniejszone libido, ataksja, zaburzenia koordynacji, drżenia, zaburzenia wymowy, zaburzenia pamięci, trudności w skupieniu uwagi, parestezje, nieostre widzenie, podwójne widzenie, wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaparcie, wzdęcia, zaburzenia erekcji, zaburzenia chodu, uczucie podobne do występującego po spożyciu alkoholu, zmęczenie, obrzęki obwodowe, obrzęki, zwiększenie masy ciała |
| Niezbyt często | Anoreksja, omamy, napady paniki, niepokój ruchowy, pobudzenie, depresja, nastrój depresyjny, zmiany nastroju, depersonalizacja, nasilenie bezsenności, trudności ze znalezieniem odpowiednich słów, niezwykle sny, zwiększone libido, anorgazmia, apatia, omdlenie, stupor, drgawki kloniczne mięśni, nadreaktywność psychoruchowa, zaburzenia pola widzenia, brak smaku, dyski-neza, ułożeniowe zawroty głowy, drżenie zamiarowe, oczopląs, zaburzenia poznawcze, zaburzenia mowy, osłabienie odruchów, niedoczulica, niepamięć, przeczulica, uczucie pieczenia, zaburzenia widzenia, obrzęk oka, ból oka, niedowidzenie, uczucie suchości w oku, zwiększone wydzielanie łez, tachykardia, zacerwienie, nagłe uderzenia gorąca, duszność, suchość w nosie, uczucie rozdęcia brzucha, nadczynność gruczołów ślinowych, choroba refluksowa, niedoczulica w obrębie ust, pocenie się, wysypka grudkowa, drżenia mięśniowe, obrzęk stawów, kurcze mięśni, bóle mięśni, bóle stawów, bóle pleców, bóle kończyn, sztywność mięśni, nietrzymanie moczu, ból podczas oddawania moczu, opóźnienie ejakulacji, zaburzenia czynności seksualnych, upadki, ucisk w klatce piersiowej, osłabienie, pragnienie, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, zmniejszenie liczby płytek krwi |
| Rzadko | Neutropenia, hipoglikemia, odhamowanie, podwyższony nastrój, hipokineza, omamy węchowce, dysgrafia, utrata obwodowej części pola widzenia, wrażenie drgania obrazu widzianego, zmieniona głębia widzenia, wrażenie błysków w oczach, podrażnienie oka, rozszerzenie źrenic, zez, widzenie w jasnych kolorach, przeczulica słuchowa, blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, tachykardia zatokowa, bradykardia zatokowa, arytmia zatokowa, niedociśnienie, nadciśnienie, marznięcie odsiebnych części ciała, krwawienie z nosa, uczucie ucisku w gardle, zapalenie nosogardzieli, kaszel, uczucie zatkanego nosa, katar, chrapanie, wodobrzusze, zapalenie trzustki, zaburzenia połykania, pokrzywka, zimne poty, rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych, kręcz szyi, bóle szyi, niewydolność nerek, skąpomocz, brak miesiączki, wyciek z brodawki sutkowej, bóle piersi, bolesne miesiączkowanie, przerost piersi, bolesne obrzęki tkanki podskórnej, gorączka, dreszcze, nasilenie bólu, zwiększenie stężenia glukozy, kreatyniny, zmniejszenie stężenia potasu, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby krwinek białych. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki nadwrażliwości, obrzęku naczynioruchowego i reakcji alergicznych, agresji, utraty przytomności, zaburzeń psychicznych, bólów głowy, utraty wzroku, zapalenia rogówki, zastoinowej niewydolności serca, wydłużenia odstępu QT, obrzęku płuc, obrzęku języka, biegunki, nudności, zespołu Stevensa i Johnsona, świądu, retencji moczu i obrzęku twarzy, występujących z nieznaną częstością |

odstawienne [18, 23], jednak o znacznie mniejszym nasileniu niż w przypadku odstawienia benzodiazepin [22]. W istocie pregabalina może być zastosowana w celu redukcji nasilenia niepożądanych objawów przy próbie odstawienia benzodiazepin [53–55], a jej skuteczność

w tym kontekście znalazła potwierdzenie w badaniu randomizowanym z kontrolą placebo [56]. Istnieją wczesne doniesienia o możliwym zastosowaniu pregabaliny w terapii zespołu zależności alkoholowej [54, 57]. Należy zaznaczyć, że przedawkowanie pregabaliny rzadko

Tabela 4. Podsumowanie korzystnej charakterystyki klinicznej pregabaliny w stosunku do leków przeciwdepresyjnych w terapii zaburzeń lękowych uogólnionych zaburzeń lękowych uogólnionych (GAD)**Table 4.** A summary of beneficial clinical characteristics of pregabalin in therapy of generalized anxiety disorder, compared with antidepressants

| | Leki przeciwdepresyjne | Pregabalina |
|--|--|---|
| Zalecenia Światowej Federacji Psychiatrii Biologicznej GAD | Leki I rzutu | Lek I rzutu |
| Szybkość osiągnięcia skutecznego efektu terapeutycznego | Wymagany okres 2–4 tygodni (może wymagać augmentacji benzodiazepinami) | Już od 4. dnia terapii |
| Wpływ na objawy lęku | Redukcja psychicznych objawów lęku | Poprawa zarówno somatycznych, jak i psychicznych objawów lęku |
| Sen | Mogą powodować zaburzenia snu | Poprawa jakości snu |
| Zaburzenia seksualne | Częste | Rzadkie |
| Objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego | Częste | Rzadkie |

wiąże się z groźnymi dla życia skutkami [43]. Opisano przypadki odwracalnego bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia [59], zazwyczaj jednak wystarczające jest leczenie podtrzymujące funkcje życiowe. Opisano w tym kontekście przypadki całkowitego powrotu do zdrowia po przyjęciu dawki 8,4 g pregabaliny [59].

Podsumowanie

Pregabalina stanowi atrakcyjną alternatywę dla innych leków powszechnie wykorzystywanych w terapii GAD (tab. 4). Może być stosowana zarówno jako leczenie pierwszego rzutu, jak i w przypadku braku

lub niepełnej skuteczności pierwotnego leczenia. Pozwala na szybsze niż w przypadku SSRI osiągnięcie efektu anksjolitycznego przy jednocześnie korzystniejszym profilu działań niepożądanych. Jej potencjał uzależniający jest niewielki w przeciwieństwie do stosowanych w terapii GAD benzodiazepin. Jej zastosowanie może być szczególnie korzystne u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi oraz padaczką. Istnieją dowody wskazujące, że skuteczność przeciwłękowa pregabaliny może przewyższać SSRI i SNRI — wymaga to jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

Streszczenie

Pregabalina stanowi nową atrakcyjną opcję terapeutyczną w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych. Może być stosowana jako leczenie pierwszego rzutu oraz w terapii skojarzonej. Skutecznie redukuje zarówno psychiczne, jak i somatyczne objawy lęku. W zestawieniu z innymi, powszechnie stosowanymi w tym kontekście lekami, pregabalina wyróżnia się szybkim osiągnięciem efektu anksjolitycznego, korzystnym profilem działań niepożądanych oraz niskim potencjałem uzależnienia. Jej zastosowanie może być szczególnie korzystne u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami depresyjnymi oraz padaczką.

Psychiatry 2017; 14, 3: 121–128

Słowa kluczowe: pregabalina, zaburzenia lękowe uogólnione, lęk, leczenie anksjolityczne

Piśmiennictwo:

1. Wittchen H-U, Kessler RC, Beesdo K, Krause P, Höfler M, and Hoyer J. Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 Suppl 8, 24–34.
2. Barrera TL, Norton PJ. Quality of life impairment in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder. *J Anxiety Disord*. 2009; 23: 1086–1090.
3. Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, et al. The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(7): 427–435, indexed in Pubmed: [10453795](#).
4. Organization, W.H. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines (Geneva : World Health Organization) 1992.
5. Beck, A.T., Emery, G., and Greenberg, R.L. Anxiety disorders and phobias: a cognitive perspective. Basic Books, New York 2005.
6. Nitschke JB, Sarinopoulos I, Oathes DJ, et al. Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(3): 302–310, doi: [10.1176/appi.ajp.2008.07101682](#), indexed in Pubmed: [19122007](#).
7. Puzyński S, Wciórka J. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10: badawcze kryteria diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Kraków 2007.
8. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2005; 19(6): 567–596, doi: [10.1177/0269881105059253](#), indexed in Pubmed: [16272179](#).
9. Huh J, Goebert D, Takeshita J, et al. Treatment of generalized anxiety disorder: a comprehensive review of the literature for psychopharmacologic alternatives to newer antidepressants and benzodiazepines. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011; 13(2): doi: [10.4088/PCC.08r00709blu](#), indexed in Pubmed: [21977338](#).
10. Rickels K, Case WG, Schweizer E, et al. Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. *Am J Psychiatry*. 1991; 148(6): 757–761, doi: [10.1176/ajp.148.6.757](#), indexed in Pubmed: [2035717](#).
11. Yonkers KA, Warsaw MG, Massion AO, et al. Phenomenology and course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 1996; 168(3): 308–313, indexed in Pubmed: [8833684](#).
12. Li Z, Taylor CP, Weber M, et al. Pregabalin is a potent and selective ligand for $\alpha(2)\delta$ -1 and $\alpha(2)\delta$ -2 channel subunits. *Eur J Pharmacol*. 2011; 667(1-3): 80–90, doi: [10.1016/j.ejphar.2011.05.054](#), indexed in Pubmed: [21651903](#).
13. Micó JA, Prieto R. Elucidating the mechanism of action of pregabalin: $\alpha(2)\delta$ as a therapeutic target in anxiety. *CNS Drugs*. 2012; 26(8): 637–648, doi: [10.2165/11634510-000000000-00000](#), indexed in Pubmed: [22784017](#).
14. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2014; 28(9): 835–854, doi: [10.1007/s40263-014-0192-0](#), indexed in Pubmed: [25149863](#).
15. Pulman J, Hemming K, and Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3: CD005612. doi: [10.1002/14651858.CD005612.pub3](#), indexed in Pubmed: [24623260](#).
16. Zhou Q, Zheng J, Yu L, Jia X. Pregabalin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012; 10: CD009429, doi: [10.1002/14651858.CD009429.pub2](#), indexed in Pubmed: [23076957](#).
17. 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(2): 77–84, doi: [10.3109/13651501.2012.667114](#), indexed in Pubmed: [22540422](#).
18. 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(3): 240–249, doi: [10.1097/01.jcp.0000084032.22282.ff](#), indexed in Pubmed: [12826986](#).
19. 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. *International Clinical Psychopharmacology*. 2009; 24(2): 87–96, doi: [10.1097/yc.0b013e32832831d7980](#).
20. 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(5): 389–394, doi: [10.1192/bjp.bp.107.037788](#), indexed in Pubmed: [18978320](#).
21. Montgomery S, Tobias K, Zornberg G, et al. Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006; 67(05): 771–782, doi: [10.4088/jcp.v67n0511](#).
22. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(3): 533–540, doi: [10.1176/appi.ajp.160.3.533](#), indexed in Pubmed: [12611835](#).
23. 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(2): 151–158, indexed in Pubmed: [15738746](#).
24. 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(9): 1022–1030, doi: [10.1001/archpsyc.62.9.1022](#), indexed in Pubmed: [16143734](#).
25. Rickels K, Shiovitz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Micic JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27: 142–150.
26. Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, et al. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008; 23(1): 18–28, doi: [10.1097/YIC.0b013e3282f0f0d7](#), indexed in Pubmed: [18090504](#).
27. 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(2): 229–241, doi: [10.1017/S1461145709990460](#), indexed in Pubmed: [19737439](#).
28. Hidalgo RB, Tupler LA, Davidson JRT. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol*. 2007; 21(8): 864–872, doi: [10.1177/0269881107076996](#), indexed in Pubmed: [17984162](#).
29. Álvarez E, Olivares JM, Carrasco JL, et al. Clinical and economic outcomes of adjunctive therapy with pregabalin or usual care in generalized anxiety disorder patients with partial response to selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Gen Psychiatry*. 2015; 14(1): 2, doi: [10.1186/s12991-014-0040-0](#), indexed in Pubmed: [25632294](#).
30. 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(5): 265–271, doi: [10.1097/YIC.0000000000000087](#), indexed in Pubmed: [26111356](#).
31. Baldwin D, Woods R, Lawson R, et al. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; 342: d1199, indexed in Pubmed: [21398351](#).
32. 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(8): 867–873, doi: [10.1177/0269881108094722](#), indexed in Pubmed: [18635690](#).
33. Gonano C, Latzke D, Sabeti-Aschraf M, et al. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery. *J Psychopharmacol*. 2011; 25(2): 249–253, doi: [10.1177/0269881109106928](#), indexed in Pubmed: [19825903](#).
34. Baldwin DS, Schweizer E, Xu Y, Lyndon G. Does early improvement predict endpoint response in patients with generalized anxiety disorder (GAD) treated with pregabalin or venlafaxine XR? *Eur. Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2012; 22: 137–142.

35. Baldwin DS, Stein DJ, Dolberg OT, et al. How long should a trial of escitalopram treatment be in patients with major depressive disorder, generalised anxiety disorder or social anxiety disorder? An exploration of the randomised controlled trial database. *Hum Psychopharmacol.* 2009; 24(4): 269–275, doi: [10.1002/hup.1019](https://doi.org/10.1002/hup.1019), indexed in Pubmed: [19334042](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19334042/).
36. Hamid H, Ettinger AB, Mula M. Anxiety symptoms in epilepsy: salient issues for future research. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(1): 63–68, doi: [10.1016/j.yebeh.2011.04.064](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.064), indexed in Pubmed: [21741882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741882/).
37. Brandt C, Schoendienst M, Trentowska M, et al. Prevalence of anxiety disorders in patients with refractory focal epilepsy — a prospective clinic based survey. *Epilepsy Behav.* 2010; 17(2): 259–263, doi: [10.1016/j.yebeh.2009.12.009](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.12.009), indexed in Pubmed: [20075009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20075009/).
38. Mula M, Jauch R, Cavanna A, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia.* 2008; 49(4): 650–656, doi: [10.1111/j.1528-1167.2007.01434.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01434.x), indexed in Pubmed: [18093149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18093149/).
39. Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: an evidence-based approach. *Epilepsia.* 2013; 54 Suppl 1: 13–18, doi: [10.1111/epi.12101](https://doi.org/10.1111/epi.12101), indexed in Pubmed: [23458462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23458462/).
40. 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(6): 422–430, doi: [10.1016/j.euroneuro.2008.01.004](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.01.004), indexed in Pubmed: [18359203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18359203/).
41. Holsboer-Trachsler E, Prieto R. Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013; 16(4): 925–936, doi: [10.1017/S1461145712000922](https://doi.org/10.1017/S1461145712000922), indexed in Pubmed: [23009881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23009881/).
42. Montgomery SA, Herman BK, Schweizer E, et al. The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2009; 24(4): 214–222, doi: [10.1097/YIC.0b013e32832dceb9](https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32832dceb9), indexed in Pubmed: [19542983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542983/).
43. 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, doi: [10.2147/NDT.S36453](https://doi.org/10.2147/NDT.S36453), indexed in Pubmed: [23836974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23836974/).
44. Gallagher R, Apostle N. Peripheral edema with pregabalin. *CMAJ.* 2013; 185(10): E506, doi: [10.1503/cmaj.121232](https://doi.org/10.1503/cmaj.121232), indexed in Pubmed: [23128284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23128284/).
45. Sendra J, Junyent T, Pellicer M. Pregabalin-Induced Hepatotoxicity. *Ann Psychoterap.* 2011; 45(6): e32–e32, doi: [10.1345/aph.1q032](https://doi.org/10.1345/aph.1q032).
46. Zaccara G, Perucca P, Gangemi PF. The adverse event profile of pregabalin across different disorders: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(6): 903–912, doi: [10.1007/s00228-012-1213-x](https://doi.org/10.1007/s00228-012-1213-x), indexed in Pubmed: [22271298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271298/).
47. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry.* 2000; 61 Suppl 11: 37–41, indexed in Pubmed: [10926053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10926053/).
48. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry.* 2005; 18(3): 249–255, doi: [10.1097/01.yco.0000165594.60434.84](https://doi.org/10.1097/01.yco.0000165594.60434.84), indexed in Pubmed: [16639148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16639148/).
49. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, et al. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry.* 2010; 167(7): 869, doi: [10.1176/appi.ajp.2010.10030367r](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10030367r), indexed in Pubmed: [20595436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20595436/).
50. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M, et al. Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. *Psychother Psychosom.* 2011; 80(2): 118–122, doi: [10.1159/000321079](https://doi.org/10.1159/000321079), indexed in Pubmed: [21212719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21212719/).
51. Filippetto FA, Zipp CP, Coren JS. Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. *J Am Osteopath Assoc.* 2010; 110(10): 605–607, indexed in Pubmed: [21068226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21068226/).
52. 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(6): 1335–1342, doi: [10.1007/s00228-012-1464-6](https://doi.org/10.1007/s00228-012-1464-6), indexed in Pubmed: [23292158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23292158/).
53. 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(4): 301–307, doi: [10.1016/j.eurpsy.2010.12.004](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.12.004), indexed in Pubmed: [21334859](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334859/).
54. Oulis P, Konstantakopoulos G. Pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence. *CNS Neurosci Ther.* 2010; 16(1): 45–50, doi: [10.1111/j.1755-5949.2009.00120.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00120.x), indexed in Pubmed: [20070788](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20070788/).
55. Oulis P, Konstantakopoulos G, Kouzoupis AV, et al. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepines' use. *Hum Psychopharmacol.* 2008; 23(4): 337–340, doi: [10.1002/hup.937](https://doi.org/10.1002/hup.937), indexed in Pubmed: [18348245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18348245/).
56. Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E. Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2012; 26(4): 461–470, doi: [10.1177/0269881111405360](https://doi.org/10.1177/0269881111405360), indexed in Pubmed: [21693549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21693549/).
57. Guglielmo R, Martinotti G, Clerici M, et al. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. *Adv Ther.* 2012; 29(11): 947–957, doi: [10.1007/s12325-012-0061-5](https://doi.org/10.1007/s12325-012-0061-5), indexed in Pubmed: [23132700](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23132700/).
58. Aksakal E, Bakirci EM, Emek M, et al. Complete atrioventricular block due to overdose of pregabalin. *Am J Emerg Med.* 2012; 30(9): 2101.e1–2101.e4, doi: [10.1016/j.ajem.2012.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.02.008), indexed in Pubmed: [22633711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633711/).
59. Wood DM, Berry DJ, Glover G, et al. Significant pregabalin toxicity managed with supportive care alone. *J Med Toxicol.* 2010; 6(4): 435–437, doi: [10.1007/s13181-010-0052-3](https://doi.org/10.1007/s13181-010-0052-3), indexed in Pubmed: [20373065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20373065/).