

Sławomir Murawiec  
Centrum Terapii Dialog w Warszawie

# Pregabalina — opis przypadku w kontekście wiedzy na temat działania leku i praktyczne wskazówki stosowania

*Pregabalin — case study in the framework of its mode of action and practical use guidelines*

## Abstract

*Pregabalin is anxiolytic agent, approved in the for the treatment of generalized anxiety disorder (GAD) in adults, with efficacy and tolerability demonstrated in numerous studies. The course of long term (15 months) study of male patient with GAD treated with pregabalin 225 mg was described and in the report data obtained from case study were systematically paired with data from scientific publications. Symptoms of GAD were presented as well as improvement of those symptoms in the course of treatment in patient subjective experience as regards anxiety symptoms and everyday functioning. The pharmacological mode of action of pregabalin is based on modulation of voltage-dependant calcium channels resulting in a reduction in neurotransmission in excited neurons. Pregabalin was in this case safe in the treatment of patient with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as it is not metabolized in liver. Special attention was focused on impact of pregabalin on anticipation of an emotional stimulus. One study showed that pregabalin attenuates amygdala and insula activation but increases medial PFC activation in this paradigm. Pregabalin shares some similarity to SSRIs and benzodiazepines in attenuating anger and fear during emotional face processing but has a slightly different effect on brain activation as it relates to anticipation and emotional face processing, which may account for its unique characteristic in the treatment of anxiety disorders. Pregabalin is effective in treatment of patients with moderate to severe GAD, it has faster onset of action than SSRIs and SNRIs and broad spectrum activity against both psychic and somatic symptoms of GAD.*

**Psychiatry 2016; 13, 1: 17–24**

**Key words:** *pregabalin, generalized anxiety disorder, case study*

## Wstęp

W pracy opisano pewne szczególne cechy leczenia pregabaliną i połączono opis przypadku oraz dane z piśmiennictwa naukowego. Przedstawiona tu terapia została zapoczątkowana w listopadzie 2014 roku i jest kontynuowana. Przynosi bardzo istotne zmiany samopoczucia i funkcjonowania pacjenta. Subiektywne doświadczenie osoby leczonej pregabaliną dostarcza istotnych informacji na temat pewnych cech tej terapii.

Przytoczono poniżej dwa fragmenty wypowiedzi pacjenta, pierwszy z nich został zanotowany w trakcie wizyty, kiedy zgłosił się do leczenia, drugi stanowi odpowiedź na pytanie o samopoczucie i dostrzegane zmiany (jak czuł się przed rozpoczęciem leczenia, a jak czuje się obecnie, w styczniu 2016 roku). Pacjent to mężczyzna w wieku lat 44, poprzednio leczony kilkoma lekami z grupy benzodiazepin i lekami przeciwdepresyjnymi z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), bez poprawy stanu psychicznego. Pacjent ten zgłosił się na wizytę z myślami samobójczymi, przestraszony tym, że pojawiły się u niego pragnienia, aby rozbić

**Adres do korespondencji:**  
dr n. med. Sławomir Murawiec  
Centrum Terapii Dialog  
ul. Słomińskiego 19/523, 00–195 Warszawa  
e-mail: smurawiec@gmail.com

się samochodem o drzewo. Myśli te były związane ze stanem opisanym poniżej, relacjonowanym przez niego następująco: „ja mam cały czas uczucie, że coś groźnego się wydarzy, nie mogę się od tego uwolnić, nic nie cieszy, moje życie to wegetacja całkowita od szkoły średniej, żadnego hobby nie mogę znaleźć, siedzę, nic nie robię, rodzinę to dobija. To nie ma ze smutkiem nic wspólnego, niczym się nie mogę zainteresować, bo mi się wydaje, że coś się i tak wydarzy. Boję się każdego dnia, chciałbym uciec od tego wszystkiego. Dzieci najchętniej uciekają ode mnie, żona pada ze zmęczenia, oni mówią, że wysysam energię” (listopad 2014).

Wypowiedź tej samej osoby zanotowana w styczniu 2016 roku: „Wtedy nie potrafiłem cieszyć się życiem, to było tylko szukanie bezpieczeństwa. Jak przyjechałem tutaj, znużyła mnie ciągła walka z problemami, nie rzeczywistymi problemami, tylko tak naprawdę brałem wszystko na siebie, chociaż nie było potrzeby. Wyszukiwałem problemy na siłę, jak przestawałem się martwić o jeden, to wymyślałem inny problem, nie mogłem spać. Nie umiałem samoczynnie się zatrzymać. Myślałem, że się zabezpieczę, że to mi pomoże, że cały czas coś robię. Takie założenie, w mojej obsesji, żeby się zabezpieczać. I tego nie popuszczałem ani na chwilę. Myślałem, że muszę się bronić wszelkimi środkami. To był totalny lęk przed wszystkim, pójście do sklepu na osiedlu to był problem. Bałem się, że coś się stanie, bałem się kłopotów, że na pewno będą jakieś zadymy w sklepie, że na przykład ktoś się będzie wciskał bez kolejki, a ja nie będę umiał wyjść z twarzą. Każda taka drobna rzecz mnie wykańczała, całkowite moje zaangażowanie przez ten lęk, to mnie wykańczało. W końcu była taka myśl, żeby to życie się skończyło, zawsze myślałem, że zaraz się skończy, bałem się tego, a w końcu, jakbym mentalnie tego chciał, żeby się skończyło. To się zakończyło tym załamaniem, kiedy trafiłem do pana.

Teraz się nie przytrafiają takie rzeczy. Sprzedawczyni w sklepie kawę mi robi, jak przychodzę. Inny świat, te same miejsca. Teraz wiem, że we mnie to wszystko było, ja tworzyłem te sytuacje. Pierwsze co było to zacząłem spać. Przedtem było leżenie, spanie po 3–4 godziny, leżenie bez urwania świadomości, całe lata, całe życie. Środki uspokajające na mnie nie działały, mogłem 10 łyknąć [nazwa leku z grupy beznodiazepin], drugiego leku mogłem 4–5 łyknąć [nazwa leku z grupy beznodiazepin], nie mogłem spać i nie mogłem o niczym zapomnieć. Cały czas w nocy wymyślałem scenariusze, jeden się kończył, wymyślałem problem z drugim, że będzie w przyszłości, tego się nie dawało skończyć, nie dawało rozwiązać. Mózg chodził na takich obrotach, szczerze mówiąc ilość myśli była nie do wytrzymania i to ciągle wymyślanie nowych problemów. A jak coś

było zrobione, to następny, to nie miało końca. Teraz nie muszę się zabezpieczać, wcale nic nie muszę robić w tym kierunku, a przedtem wszystko robiłem i myślałem że jak nie będę robił, to tragedia. A nie robię nic żeby się zabezpieczać i nie ma tragedii, której byłem pewien, że nastąpi. Żaden lek mi nie pomógł wcześniej, po [nazwa leku z grupy beznodiazepin] nic się nie zmieniło. A teraz w sklepie, kupuję za 50 złotych rzeczy rano dla siebie dzieci na śniadanie, samo chodzenie tam mnie stresowało, a teraz mam wrażenie, że ta sprzedawczyni to nawet mnie lubi”.

Wracając na chwilę do tematu myśli samobójczych pacjenta, to paradoksalnie zrelacjonował, że lęk przed tym, że coś się stanie, sprawiał, że jeździł zgodnie z przepisami i myślał, jak rozbić się o drzewo, ale tak, aby przy tym nie przekroczyć dozwolonej prędkości.

Zaburzenie lękowe uogólnione może być uważane za mniej poważny problem psychiczny niż wiele innych chorób i zaburzeń, tym niemniej, jak dowodzi przytoczony wyżej opis przypadku, może w sposób zupełny zdeorganizować funkcjonowanie (ponieważ lęk jest obecny stale) i wyznaczyć linię życiową osoby nią dotkniętej (przez unikanie różnych sytuacji, a także potrzeby zabezpieczenia się, utrzymywania bezpieczeństwa), a nawet, jak widać z powyższego opisu — prowadzić do myśli samobójczych.

Według opisu zawartego w *International Classification of Diseases, Revision 10 (ICD-10)* [1] cechą tego zaburzenia jest uogólniony, uporczywy i występujący niezależnie od okoliczności lęk. Pacjenci wypowiadają skargi na: stałe uczucie zdenerwowania, drżenie, napięcie mięśniowe, pocenie się, zawroty głowy, przyspieszone bicie serca i poczucie „niepokoj” w nadbrzuszu. Pacjenci mogą wyrażać obawy, że on sam lub ktoś z bliskich wkrótce zachoruje lub będzie miał wypadek, występują również inne obawy i przewidywania złych wydarzeń. Pacjentów cechuje martwienie się przyszłymi niepowodzeniami, uczucie napięcia, trudności w koncentracji, a także napięcie ruchowe, niemożność spokojnego siedzenia, bóle napięciowe głowy, drżenie, niemożność odprężenia się. Wśród objawów autonomicznych występują: zawroty głowy, pocenie się, tachykardia, przyspieszenie oddechu, „niepokój” w nadbrzuszu, suchość w ustach i inne tego rodzaju objawy. Zaburzenie występuje częściej u kobiet, a jego przebieg jest przewlekły ze zmiennym nasileniem objawów.

Badawcze kryteria diagnostyczne ICD-10 [2] uszczegóławiają tą listę objawów lęku uogólnionego:

- odczucie bicia lub ciężaru serca, albo przyspieszenie jego czynności,
- pocenie się,

- drżenie lub dygotanie,
- suchość w jamie ustnej,
- utrudnione oddychanie,
- uczucie dławienia się,
- ból lub dyskomfort w klatce piersiowej,
- nudności lub nieprzyjemne doznania brzuszne,
- zawroty głowy, brak równowagi, wrażenie omdlenia, uczucie oszołomienia,
- poczucie nierealności przedmiotów lub nierealności samego siebie,
- obawa utraty kontroli, „zwarowania”, wyłączenia się,
- uderzenia gorąca, zimne dreszcze,
- poczucie drętwienia lub swędzenia,
- napięcie, pobolewanie i ból mięśni,
- niepokój, niemożność wypoczynku,
- poczucie zamknięcia, znalezienia się „na krawędzi”, napięcia psychicznego,
- poczucie ciała obcego w gardle lub trudności połykania,
- wzmożona reakcja na zaskoczenie lub przestrach,
- trudności w koncentracji, poczucie pustki w głowie z powodu lęku i zmartwień,
- stała drażliwość,
- trudności zasypiania z powodu zmartwień.

Opisany tu pacjent ujawniał liczne objawy somatyczne lęku i stanu napięcia. Dwie główne dotyczyły układu oddechowego i mięśni okołokręgosłupowych. W swoim subiektywnym odczuciu przed leczeniem nie mógł oddychać „automatycznie”, relacjonował, że musiał oddychać wolicjonalnie („musiałem myśleć, żeby móc oddychać”) i robił to tak „ciężko”, że osoby, z którymi dłużej przebywał, zaczynały także subiektywnie odczuwać duszność i oddalały się od niego. Relacjonował także przebytą (rzeczywiście miała miejsce) operację neurochirurgiczną kręgosłupa, związaną z leczeniem stanu nadmiernego napięcia.

### Kanały jonowe

Pregabalina różni się swoim mechanizmem działania od innych leków stosowanych w terapii zaburzenia lękowego uogólnionego, zarówno od leków klasyfikowanych jako przeciwdepresyjne, jak i benzodiazepin i innych leków anksjolitycznych. Pregabalina wywiera swoje działanie wobec kanałów jonowych, co jest jednym z fascynujących i przyszłościowych kierunków badań nad lekami stosowanymi w różnych dziedzinach medycyny (np. w kardiologii), w tym także w psychiatrii. Rozważając jej działanie, nie odnosimy się więc do receptorów, jak ma to często miejsce przy omawianiu różnych klas leków psychotropowych, zmieniamy punkt zainteresowania na kanały jonowe.

W 2015 roku gościł w Polsce (w Krakowie) odkrywca kanałów jonowych profesor Ervin Neher, który w ramach konferencji naukowej „Postępy Biomedycyny i Neuromedycyny. Warsztat z Laureatem Nagrody Nobla Profesorem Erwinem Neherem”, mówił o historii tego odkrycia [3]. Profesor Neher, laureat Nagrody Nobla w dziedzinie Fizjologii i Medycyny z roku 1991, którą otrzymał za „jego odkrycia dotyczące funkcji pojedynczych kanałów jonowych w komórkach” (nagrodę uzyskał wspólnie z Bertem Sakmannem), jako pierwszy zarejestrował przepływ elektryczny związany z aktywnością pojedynczych kanałów jonowych na błonie komórkowej. Kanały jonowe to białka obecne w błonie komórkowej, umożliwiające przepływ jonów pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrzkomórkową, których liczne funkcje obejmują między innymi tworzenie potencjałów elektrycznych stanowiących o elektrycznej drodze przewodzenia sygnałów w komórkach. Jest fascynującym powiązaniem, że odkrycia laboratoryjne tego naukowca mogą obecnie przekładać się na poprawę samopoczucia opisanego we wstępie pacjenta i skutkują spokojnym piciem przez niego kawy w osiedlowym sklepie.

Profesor Neher zauważył coś, co jest trafnym komentarzem, jeśli chodzi na przykład o pregabalinę, mówiąc, że wraz z Sakmannem nie spodziewali się, że to, co odkryją, będzie miało tak dalekosiężne skutki. Kiedy rozpoczął badania, ich wyłącznym celem było odkrycie mechanizmu powodującego te zmiany przepuszczalności włókien nerwowych, a ich oczekiwanym rezultatem wyjaśnienie „niczego więcej” niż kwestii pobudliwości komórek nerwowych. Chcieli oni udowodnić, że pory albo „kanały jonowe” w błonie neuronów otwierają się i zamykają, co powoduje regulowane precyzyjnie w czasie impulsy prądu, co jest podstawą przewodnictwa elektrycznego wzdłuż włókien nerwowych. Spodziewali się oni istnienia co najwyżej 5–10 rodzajów kanałów jonowych, a obecnie odkryto ich już około 300 rodzajów, należących do kilku rodzin. Ich odkrycia udowodniły nie tylko rolę kanałów jonowych w elektrycznym przewodnictwie impulsów nerwowych, ale także stały się podstawą odkryć kanałów jonowych obecnych właściwie we wszystkich typach komórek i zróżnicowanych funkcji jakie pełnią w tych komórkach. Są one obecne w komórkach zmysłowych, gdzie stanowią podstawę odbierania wrażeń zmysłowych zamieniając je na impulsy elektryczne, są obecne w mięśniu sercowym, nerkach, kościach i komórkach pozostałych organów. Stopniowo funkcja kanałów jonowych, jako regulatorów działania komórki, stała się pierwszoplanowym celem interwencji farmakologicznych. Precyzyjna diagnoza zaburzeń działania różnego rodzaju kanałów jonowych pomaga w celowanej diagnostyce i leczeniu, na przykład w przy-

padku zaburzeń rytmu serca. W perspektywie badania uwzględniające działanie kanałów jonowych mogą przyczynić się do rozwoju bardziej efektywnych metod poszukiwania nowych leków.

Pregabalina jest strukturalnym analogiem (3-isobutyl-GABA) kwasu gamma-aminomasłowego (GABA, *gamma-Aminobutyric acid*) który jest głównym neuroprzebieżnikiem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym. Nie wiąże się jednak z receptorami GABA A i B, nie jest przekształcany w organizmie w GABA, nie jest agonistą GABA, ani nie zmienia wychwytu zwrotnego i rozkładu. Zamiast tego wywiera swój wpływ przeciwlękowy poprzez łączenie się z podjednostką pomocniczą 2 zależnego od potencjału kanału wapniowego (VDCCs, *P/Q-type voltage-dependant calcium channels*), w nadmiernie wzbudzonych neuronach. Związanie się pregabaliny z tą podjednostką ma miejsce na neuronach presynaptycznych i redukuje zależny od potencjału napływ wapnia przez kanały wapniowe do komórki. W konsekwencji zmniejsza uwalnianie do szczeliny synaptycznej kilku neurotransmiterów pobudzających z zakończenia nerwowego, włączając w to kwas glutaminowy i neuroprzebieżniki monoaminergiczne (np. noradrenalinę), które są zaangażowane w procesy patologicznego lęku [4]. Miejsca wiążące pregabalinę są zlokalizowane w wielu obszarach mózgu, między innymi korze, opuszcze węchowej, podwzgórze, jądrze migdałowatym, hipokampie, mózdzku i rdzeniu kręgowym. W tych obszarach mózgu pregabalina wiąże się z podjednostkami kanału wapniowego w tych obwodach, których aktywność leży u podłoża objawów i zachowań związanych z lękiem [4, 5]. To działanie hamujące pregabaliny przeciwdziała stanowi nadmiernego wzbudzenia neuronów [5].

Pregabalina jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, łatwo przechodzi przez barierę krew–mózg. Jej farmakokinetyka ma charakter linearny, zależny od dawki w zalecanych w leku uogólnionym dawkach (150–600 mg) [4, 5]. Metabolizm wątrobowy praktycznie nie ma znaczenia, a jest wydalana przez nerki w formie niezmienionej, toteż nie ma potrzeby modyfikowania dawek u osób z chorobami wątroby, a jest to niezbędne u osób z zaburzeniami pracy nerek i u pacjentów w trakcie hemodializy [4, 5]. Jeśli chodzi o jednoczesne stosowanie z innymi lekami, to nie jest to lek szczególnie zaangażowany w interakcje, ponieważ w nikłym stopniu wiąże się z białkami i nie podlega istotnemu metabolizmowi wątrobowemu. W związku z tym nie obserwowano interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi jak fenytoina, karbamazepina, kwas walproinowy, ale może ona nasilać efekt lorazepamu, oksykodonu, etanolu [4].

Dostępność po podaniu doustnym wynosi ponad 90%, a szczyt stężenie leku następuje po niecałej godzinie od jego podania (0,62 godz.). Spożycie pokarmu zmniejsza jej biodostępność. Średni okres półtrwania leku wynosi 6,3 godziny. Pregabalina, jak wspomniano powyżej nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu P450 [5]. Co ważne w kontekście omawianego w tej pracy pacjenta, cierpi on a niealkoholowe stłuszczenie wątroby i w tym kontekście taki profil działania metabolicznego leku był w jego przypadku szczególnie korzystny. W związku z opisanymi wyżej objawami lękowymi i cechami funkcjonowania z tym powiązanymi pacjent bardzo rzadko w przeszłości spożywał alkohol (obawiał się ostatecznej utraty kontroli po jego spożyciu), a aktualnie od lat nie pije alkoholu.

### Pregabalina w lęku uogólnionym

W prezentowanej pracy autor koncentruje się na zastosowaniu pregabaliny w leczeniu lęku uogólnionego, w leczeniu którego lek ten jest zarejestrowany. Znakomitą i szczegółową analizę badań pregabaliny oraz wielu zagadnień związanych z zastosowaniem tego leku (jak kwestie zastosowania w innych wskazaniach, stosowanie u osób starszych, omówienie ryzyka uzależnienia) dokonał w języku polskim Świącicki [6]. W związku z tym nie istnieje potrzeba ponownego omówienia cytowanych przez tego autora badań. Ponadto, dla lekarza klinicysty rejestracja leku w danym wskazaniu jest informacją kluczową, pozwalającą na zaakceptowanie informacji, że istnieją wiarygodne dane potwierdzające skuteczność danej substancji w określonym zaburzeniu i klinicyści rzadko sięgają do wyników badań rejestracyjnych danego preparatu. Natomiast konfrontują się na co dzień z kwestiami zastosowania leku w codziennej praktyce, kwestiami skuteczności, tolerancji, współpracy pacjentów w leczeniu i innymi zagadnieniami związanymi z prowadzeniem terapii. W odniesieniu do leczenia zaburzeń lękowych takim zagadnieniem może być między innymi kwestia stosowania pregabaliny w kontekście zastosowania innych leków takich jak leki przeciwdepresyjne (SSRI i SNRI [*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*]) oraz leków anksjolitycznych, takich jak beznodiazepiny. Doświadczenia własne autora tej pracy obejmują stosowanie pregabaliny głównie u osób, u których wyżej wymienione leki nie przyniosły jednoznacznej poprawy stanu psychicznego. W tych przypadkach lek okazywał się skuteczny, co potencjalnie można byłoby wiązać z innym mechanizmem działania (na co wskazują wyniki badań przytoczonych poniżej). Wyniki systematycznego badania dotyczącego analogicznych doświadczeń opublikowali Olivares i wsp. [7]. W ich badaniu stosowano pregabalinę w leczeniu skojarzonym u osób z lękiem uogólnionym

i niewystarczającą reakcją na terapię lekiem przeciwdepresyjnym z grupy SSRI lub SNRI. Liczba punktów w skali oceniającej nasilenie leku (HAM-A, *Hamilton Anxiety Rating Scale*) zmniejszyła się u tych osób po sześciu miesiącach leczenia pregabalina oraz towarzyszącym lekiem z grupy benzodiazepin lub przeciwdepresyjnym o 57%. Poprzednio stosowane same leki z tych obu grup, nie przyniosły pacjentom poprawy klinicznej w okresie sześciu miesięcy.

Pomiędzy trzema wspomnianymi grupami leków istnieją różnice co do „punktów uchwytu” [5], to znaczy tych elementów neuronów, na który bezpośrednio działa dana substancja, inicjując dalszą kaskadę efektów. Należy jednak pamiętać, że punkt uchwytu leku (np. receptor, transporter, kanał jonowy), uruchamiają kolejne, rozległe procesy decydujące o jego działaniu i ostatecznym efekcie klinicznym.

Leki benzodiazepinowe wywierają swoje działanie poprzez wpływ na receptory GABA.

Leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI wywierają działanie poprzez wpływ na transmisję serotonergiczną (wychwyt zwrotny serotoniny).

Pregabalina działa, jak opisano powyżej, poprzez wpływ na kanały jonowe (wapniowe).

Znajomość efektów działania i ograniczeń stosowania zarówno leków przeciwdepresyjnych, jak i benzodiazepin wchodzi w zakres podstawowej wiedzy psychiatrycznej i jest ujęta w standardach leczenia [8] oraz szeroko omawiana w piśmiennictwie [9, 10]. Mogłaby to wskazywać na różnorodne sposoby farmakologicznej redukcji objawów lękowych. Wskazuje się także na to, że określenie działania przeciwłękowe może być określeniem mylącym, ze względu na ukrytą w nim niejednoznaczność. Yovell [11] na podstawie badań neurobiologicznych wyróżnia dwa rodzaje lęku:

- lęk dotyczący egzystencji fizycznej, zagrożenia życia (upadek z wysokości, atak drapieżnika),
- lęk „separacyjny” związany z utratą relacji, wartości, poczucia bezpieczeństwa, którego prototypem jest lęk, jaki odczuwa dziecko w sytuacji oddalenia się matki.

Pierwszy z tych lęków jest mediowany przez systemy neurobiologiczne, które są hamowane przez działanie benzodiazepin, drugi przez młodsze ewolucyjnie systemy mózgowe, w których działanie zaangażowana jest serotonina. Drugie z wymienionych systemów są regulowane przez podanie takich leków, jak SSRI i SNRI. Niestety, cytowany autor nie uwzględnił w swojej koncepcji działania pregabaliny. Podział ten wart jest jednak uwzględnienia w celu rozumienia zarówno objawów lękowych, jak i podejścia do ich leczenia. Tym niemniej wyniki badań wskazują, że wszystkie te leki wywierają wpływ na te

same obwody neuronalne lęku, i/lub ich poszczególne elementy, jednak w zróżnicowany sposób [4, 5, 12, 13]. W związku tym podziałem oraz z publikowanymi w ostatniej dekadzie wynikami badań, należy wspomnieć o istotnych danych dotyczących wpływu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotonergicznym (SSRI) [14–26]:

- modyfikują cechy osobowości, zmniejszają poziom neurotyzmu (neurotyczność), zwiększając ekstrawersję,
- zmieniają przetwarzanie informacji o znaczeniu emocjonalnym, odwracają negatywne zakłócenie tego przetwarzania charakterystyczne dla depresji („czarnowidztwo”) w kierunku bardziej pozytywnych sposobów automatycznej obróbki treści emocjonalnej przez mózg,
- działanie leków przebiega wzdłuż kontinuum od drażliwości, kłótności, konfliktowości w kierunku zachowań zorientowanych na współpracę, afiliacyjnych,
- działanie leków zmienia przetwarzanie informacji o zagrożeniach, zmniejsza/niweluje koncentrację na bodźcach nieistotnych odbieranych jako negatywne,
- działanie leków powodują re-ewaluację (ponowną, już zmienioną, ocenę) związków, relacji, może prowadzić do wyższego poziomu asertywności, zmienia przetwarzanie informacji na temat związku, co w przypadku leków SSRI może być powiązane ściśle z niekiedy powodowaną przez tą grupę leków dysfunkcją seksualną.

Efekty te zostały potwierdzone zarówno w badaniach opartych na subiektywnych relacjach, testach psychologicznych [14–26], jak i w badaniach neuroobrazowych [27, 28].

Jeśli popatrzeć na powyższe relacje pacjenta z tego punktu widzenia, można odnotować, że w wyniku leczenia pregabalina miały miejsce:

- zmniejszenie jego poziomu neurotyczności,
- zwiększenie ekstrawersji,
- zmniejszenie /ustąpienie negatywnych oczekiwań co do wydarzeń.

W relacji pacjenta zwraca uwagę zwłaszcza ten ostatni element. Poprzednio pacjent, udając się do jakiegoś miejsca, nawet znanego sobie, oczekiwał, że wystąpią tam nieprzyjemne i zagrażające dla niego wydarzenia, z którymi nie będzie mógł sobie poradzić. Związane z leczeniem ustąpienie tych oczekiwań (lęku związanego z antycypacją negatywnych zdarzeń) spowodowało zasadniczą zmianę jego funkcjonowania. Jak wspomina w przytoczonej relacji, aktualnie nie tylko udaje się do sklepu bez tego rodzaju przeżyć, ale także oczekuje pozytywnych wydarzeń, ma wrażenie ze sprzedawczyń



go lubi i pacjent podejmuje codzienne rutynowe zadania raczej z oczekiwaniem pozytywnych zdarzeń, a nie z lękiem. Tego rodzaju spostrzeżenia kliniczne mogą być odniesione do wyników badań.

W badaniu Aupperle i wsp. [12] podawanie pregabaliny powodowało hamowanie aktywności pewnych obszarów mózgu związanych z reakcjami emocjonalnymi i ich somatyczną ekspresją. Autorzy tego badania stwierdzają, że:

- pregabalina hamowała lewą przednią część wyspy i lewe jądro migdałowe w czasie zadania polegającego na oczekiwaniu na pozytywne lub negatywne bodźce o znaczeniu emocjonalnym;
- takie hamowanie wyspy stwierdzono wcześniej w trakcie badań, w których podawano midazolam i escitalopram, natomiast hamowanie jądra migdałowego stwierdzano w trakcie podawania leków przeciwdepresyjnych i przeciwłękowych z grupy beznodiazepin;
- pregabalina może dzielić z tymi lekami pewien wspólny mechanizm działania, to znaczy hamowanie aktywności kory wyspy i/lub jądra migdałowego w trakcie oczekiwania na negatywne wydarzenia i przetwarzania informacji o nich;
- jądro migdałowe jest zaangażowane w przetwarzanie informacji o bodźcach emocjonalnie znaczących;
- wyspa odgrywa rolę w przetwarzaniu bodźców interoceptywnych, somatosensorycznych oraz w mechanizm przewidywania reprezentujących różnice pomiędzy obecnym stanem organizmu, a przewidywanym na przyszłości;
- hamowanie tego obszaru może odzwierciedlać zmniejszoną emocjonalną reaktywność na nadchodzące bodźce, albo zmienione oczekiwania co do przyszłych stanów cielesnych;
- być może unikalnym efektem pregabaliny jest jej aktywujący wpływ na korę zakrętu obręczy, ponieważ inne leki przeciwłękowe raczej hamują ten region mózgu. Ta aktywacja może zdaniem autorów odzwierciedlać zwiększoną regulację *top-down* (czyli regulację procesów kontroli z wyższych pięter mózgu do niższych) w czasie przetwarzania bodźców;
- dane przemawiają że opisywane efekty są uzyskiwane przy podawaniu 200 mg.

W badaniu opublikowanym w 2012 roku [13] z zastosowaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego stwierdzono, że pregabalina w dawce 50 mg wywierała silniejszy wpływ niż w dawce 200 mg na prawą przednią część wyspy i brzuszную część zakrętu obręczy. Zdaniem autorów pregabalina dzieli niektóre cechy leków SSRI i benzodiazepin, hamując złość i związaną z lękiem

aktywność wyspy i jądra migdałowego w czasie przetwarzania informacji o znaczeniu emocjonalnym. Co jednak zaskakujące, efekt ten był obserwowany przy dawce subklinicznej 50 mg. Autorzy uważają, że pregabalina ma nieco inny efekt wobec aktywacji mózgu, jeśli chodzi o oczekiwanie i przetwarzanie informacji o emocjonalnej mimice twarzy, co może być podstawą jej unikalnej charakterystyki jako leku stosowanego w leczeniu zaburzeń lękowych.

W ten sposób dane kliniczne, pochodzące z subiektywnej relacji pacjenta mogą być łączone z danymi pochodzącymi z wyników badań naukowych.

### Praktyczne aspekty stosowania pregabaliny

Zdaniem Framptona [4] pregabalina posiada następujące cechy w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego:

- skuteczność i dobrą tolerancję udowodnioną w wielu badaniach krótko- i długoterminowych, w grupach osób ze średnio nasilonym i ciężkim przebiegiem tego zaburzenia,
- cechuje ją szybszy początek działania w porównaniu z SSRI i SNRI (selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny),
- szeroki zakres skuteczności zarówno wobec objawów psychicznych lęku jak i jego objawów somatycznych,
- jest lekiem skutecznym u osób w wieku starszym,
- ma niski potencjał, jeśli chodzi o wchodzenie w interakcje z innymi lekami,
- wykazuje niskie ryzyko nadużywania,
- z jej stosowaniem wiąże się niskie ryzyko objawów odstawiennych, zwłaszcza jeśli dyskontynuacja następuje powoli, w okresie tygodnia,
- nie powoduje istotnych dysfunkcji seksualnych.

Zalecenia co do dawkowania leku są zawarte zarówno w pracy Świącickiego [6] oraz *Standardach farmakoterapii* pod redakcją prof. Jaremy [8], w związku z tym przytoczono je niżej w pełnym brzmieniu:

„Kwestia odpowiedniego dawkowania nie jest do końca rozstrzygnięta, ale wydaje się, że optymalna dawka wynosi 300–450 mg (lek podawany dwa razy dziennie; u niektórych pacjentów wystarczająca może być dawka 150 mg/d.” [6]. „Coraz więcej badań klinicznych i analiz wskazuje na znaczną skuteczność pregabaliny w leczeniu GAD — nie różni się ona od skuteczności leków SSRI, SNRI, BDZ. W leczeniu GAD zalecany zakres dawkowania pregabaliny wynosi 75–600 mg/dobę, optymalna dawka mieści się w zakresie 150–300 mg/dobę. Efekt terapeutyczny pojawia się już po kilku dniach, co stanowi niewątpliwą przewagę nad lekami przeciwdepresyjnymi. Podobnie do leków przeciwdepresyjnych pregabalina silniej działa na lęk psychiczny niż somatyczny, przy dawkach wyższych ta różnica się

zmniejsza” [8]. W doświadczeniu własnym autora tej pracy lek był podawany w dwóch dawkach na dobę, najczęściej w dawce łącznej 225 mg. Doświadczenie to wynika jednak z dotychczasowej wysokiej ceny leku, która ograniczała zastosowanie dawek wyższych. W tej dawce pregabalina cechowała się wysoką skutecznością kliniczną. Efekt kliniczny leku występował szybciej niż w przypadku stosowania leków SSRI i SNRI i był subiektywnie odczuwany przez pacjentów już w pierwszym tygodniu leczenia. W badaniu Kaspera i wsp. [29] porównującym pregabalinę oraz wenlafaksynę w postaci o przedłużonym działaniu względem placebo, autorzy stwierdzili, że efekt działania pregabaliny był obserwowany po 4 dniach leczenia i przewyższał w tym czasie efekt leku porównawczego oraz placebo.

Zagadnienia dotyczące potencjalnego ryzyka uzależnienia od pregabaliny omawiają szczegółowo Świącicki [6], Frampton [4] oraz Baldwin i wsp. [30]. Ten ostatni autor konkluduje, że pregabalina powinna być stosowana z zachowaniem ostrożności u osób z wywiadem nadużywania substancji, oraz że ryzyko objawów odstawiennych przy dyskontynuacji leczenia jest niewielkie. Objawy te obejmują zaburzenia snu o typie bezsenności, bóle głowy, nudności, lęk, biegunkę i poczucie nerwowości.

Frampton [4] wskazuje, że potencjał powodowania uzależnienia przez pregabalinę jest niski, chociaż lek może powodować krótkotrwałą euforię u niektórych osób leczonych tą substancją (ok. 17%). Tym niemniej Both i wsp. [5] donoszą, że pierwsze przypadki nadużywania/uzależnienia od pregabaliny opisano w 2010 roku, natomiast opisy te odnoszą się do pojedynczych przypadków. Świącicki [6] konkluduje: „wydaje się, że problem dotyczy specyficznej populacji — osób skłonnych do uzależnień od substancji — nie można jednak zapominać o takim ryzyku również w przypadku innych chorych”.

### Wnioski

Pregabalina jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej w leczeniu lęku uogólnionego. Charakteryzuje się dobrą tolerancją leczenia, niskim potencjałem wywoływania objawów odstawiennych i uzależnienia, ma też korzystny profil działania, jeśli chodzi o funkcje seksualne. W przypadku opisywanego w tej pracy pacjenta pregabalina okazała się lekiem nie tylko skutecznym, ale także bardzo „dopasowanym” pod względem wpływu na objawy somatyczne lęku oraz korzystnym pod względem profilu metabolicznego (bezpieczeństwo stosowania u osoby z chorobą wątroby).

### Streszczenie

*Pregabalina jest lekiem zarejestrowanym w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego. Jej skuteczność w leczeniu tego zaburzenia została potwierdzona w wielu badaniach.*

*Opisano długoterminowe (15 miesięcy) leczenie pregabalina w dawce 225 mg pacjenta z lękiem uogólnionym. W pracy dokonano naprzemiennego łączenia informacji dotyczących opisywanego pacjenta oraz danych z piśmiennictwa naukowego. Przedstawiono zasady rozpoznawania zaburzenia lękowego uogólnionego. Omówiono kliniczną skuteczność działania leku w kontekście ustępowania objawów psychopatologicznych i subiektywnej relacji pacjenta na temat zmian samopoczucia i funkcjonowania w okresie leczenia. Omówiono działanie farmakologiczne leku wobec kanałów jonowych oraz pośredniego wpływu na pobudzające przekąźnictwo monoaminergiczne. Wskazano na praktyczne aspekty tolerancji leku, w kontekście leczenia osoby z niealkoholowym stłuszczeniem wątroby. Omówiono wyniki badań obrazujących wpływ podawania pregabaliny na hamowanie aktywności pewnych obszarów mózgu związanych z reakcjami emocjonalnymi i ich somatyczną ekspresją. Szczególną uwagę zwrócono na wpływ leku na negatywne oczekiwania wobec spodziewanych bodźców o znaczeniu emocjonalnym.*

*Pregabalina charakteryzuje skuteczność i dobra tolerancja u osób ze średnio nasilonym i ciężkim przebiegiem lęku uogólnionego, szybszy początek działania w porównaniu z SSRI i SNRI oraz szeroki zakres skuteczności zarówno wobec objawów psychicznych lęku oraz jego objawów somatycznych*

**Psychiatria 2016; 13, 1: 17–24**

**Słowa kluczowe:** pregabalina, zaburzenie lękowe uogólnione, opis przypadku

**Piśmiennictwo:**

1. Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych. Klasyfikacja Zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Kraków-Warszawa 2000.
2. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Klasyfikacja Zaburzeń Psychicznych i Zaburzeń Zachowania w ICD-10. Badawcze kryteria diagnostyczne. Kraków-Warszawa 1998.
3. Murawiec S., Chrobak A.A. Postępy Biomedycyny i Neuromedycyny. Warsztat z Laureatem Nagrody Nobla Profesorem Erwinem Neherem (Progress in Biomedicine and Neuromedicine. Workshop with Nobel Prize Winner Professor Erwin Neher), Kraków, 21–23.06.2015. *Psychiatria Polska* 2015; 49: 865–870.
4. Frampton J.E. Pregabalin; review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 835–854.
5. Both C., Kojda C., Lange Asschenfeldt C. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: focus and update on pregabalin. *Exp. Rev. Neurotherap.* 2014; 14: 29–38.
6. Świąćicki Ł. Pregabalin w terapii zaburzeń lękowych. *Psychiatr. Psychol. Klin.* 2015; 15: 141–147.
7. Olivares J.M., Alvarez E., Carrasco J.L., Perez Paramo P., Lopez-Gomez V. Pregabalin for the treatment of patients with generalized anxiety disorder with inadequate treatment response to antidepressants and severe depressive symptoms. *In Clin. Psychopharmacol.* 2015; 30: 265–271.
8. Landowski J., Cubala W.J.. Zaburzenia lękowe, obsesyjno-kompulsyjne i stresu pourazowego W: Jarema M. (red.). Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Gdańsk 2015: 158–223.
9. Konopka A., Wroński M., Samochowiec J. Możliwości medycyny w zakresie leczenia lęku — historia i współczesność. *Psychiatria* 2013;10: 55–62.
10. Krysta K. Bezpieczne i skuteczne stosowanie benzodiazepin w zaburzeniach psychiatrycznych i towarzyszących im innych schorzeniach. *Psychiatria* 2014; 11: 9–13.
11. Yovell Y. Anxiety — one or two? International Neuropsychology Congress „Neuropsychology: Who needs it?” Paryż, 27–28.06.2009.
12. Aupperle R.S., Ravindran L., Tankersley D. i wsp. Pregabalin influences insula and amygdala activation during anticipation of emotional images. *Neuropsychopharmacol.* 2011; 36: 1466–1477.
13. Aupperle R.S., Tankersley D., Ravindran L. i wsp. Pregabalin effects on neural response to emotional faces. *Front. Hum. Neuroscience* 2012; 6: art. 42.
14. Tang T.Z., DeRubeis R.J., Hollon S.D., Amsterdam J., Shelton R., Schalet B. Personality change during depression treatment: a placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009; 66: 1322–1330.
15. Harmer C.J., Bhagwagar Z., Perrett D.I., Völlm B.A., Cowen P.J., Goodwin G.M. Acute SSRI administration affects the processing of social cues in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacol.* 2003; 28: 148–152.
16. Harmer C.J. Antidepressant drug action: a neuropsychological perspective. *Depress Anxiety* 2010; 27: 231–233.
17. Harmer C.J., Goodwin G.M., Cowen P.J. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Brit. J. Psychiatr.* 2009; 195: 102–108.
18. Tse W.S., Bond A.J. Serotonergic intervention affects both social dominance and affiliative behavior. *Psychopharmacology* 2002; 161: 324–330.
19. Meyer D. Selective serotonin reuptake inhibitors and their effect on relationship satisfaction. *Family Journal* 2007 15: 392.
20. Sansone R.A., Sansone L.A. SSRI induced indifference. *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7: 14–18.
21. Fisher H.F., Thomson J.A. Lust, romance, attachment: do side effect of serotonin-enhancing antidepressants jeopardize romantic love, marriage and fertility. In: Platek S.M., Keenan J.P., Shakleford T.K. (red.). *Evolutionary cognitive neuroscience.* Cambridge 2007: 245–283.
22. Marazziti D., Akiskal H.S., Udo M. i wsp. Dimorphic changes of some features of loving relationships during long-term use of antidepressants in depressed outpatients. *J. Affect. Dis.* 2014; 166: 151–155.
23. Bilderback A.C., Wakeley J., Godlewska B.R. i wsp. Preliminary evidence that sub-chronic citalopram triggers the re-evaluation of value in intimate partnerships. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2014; 9: 1419–1425.
24. Tse W.S., Bond A.J. Serotonergic intervention affects both social dominance and affiliative behaviour. *Psychopharmacology* 2002; 161: 324–330.
25. Meyer D. Selective serotonin reuptake inhibitors and their effect on relationship satisfaction. *Family Journal* 2007 15: 392.
26. Young S.N., Moskowitz D.S., Rot aan het M. Possible role of more positive social behavior in the clinical effects of antidepressant drugs. *J. Psychiatry Neurosci.* 2014; 39: 60–65.
27. Norbury R., Taylor M.J., Selvaraj S., Murphy S.E., Harmer C.J., Cowen P.J. Short-term antidepressant treatment modulates amygdala response to happy faces. *Psychopharmacol.* 2009; 206: 197–204.
28. Norbury R., Mackay C.E., Cowen P.J., Goodwin G.M., Harmer C.J. The effects of reboxetine on emotional processing in healthy volunteers: an fMRI study. *Mol. Psychiatr.* 2008; 13: 1011–1020.
29. Kasper S., Herman B., Nivoli D. i wsp. Efficacy of pregabalin and venlafaxine –XT in generalized anxiety disorder: result of a double-blind, placebo-controlled 8 week trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2009; 24: 87096.
30. Baldwin D.S., Boer den J.A., Lyndon G., Emir B., Schweizer E., Haswell H. Efficacy nad safety of pregabalin in generalized anxiety disorder; a critical review of the literature. *J. Psychopharmacol.* 2015; 29: 1047–1060.