Využití pregabalinu v klinické praxi

MUDr. Jolana Rojíčková

Neurologické oddělení, Městská nemocnice Ostrava

Bolest u diabetické polyneuropatie představuje farmakologicky obtížně zvládnutelný stav, který bývá rezistentní na léčbu jak nesteroidními antiflogistiky, tak běžnými analgetiky. Léky první volby představují antidepresiva a antiepileptika. Pregabalin je antiepileptikum odvozené od gabapentinu, které prokazatelně snižuje intenzitu neuropatické bolesti (Richter et al., 2005). Je strukturálním lipofilním GABA analogem, který dobře přestupuje přes BBB (blood-brain barrier). Mechanismem účinku je pravděpodobně vazba na $\alpha 2 \delta$ -podjednotku napěťově řízeného presynaptického kalciového kanálu, čímž pregabalin redukuje vyplavování excitačně působícího kalcia do nitra buňky. Obvykle se podává dvakrát či třikrát denně v celkové denní dávce 150–600 mg. Je obecně dobře snášen, nejčastějším nežádoucím účinkem jsou závratě, ospalost a periferní edém.

Klíčová slova: pregabalin, gabapetin, neuropatická bolest, diabetická neuropatie, úzkostná porucha.

Use of pregabalin in clinical practice

Pain in diabetic polyneuropathy is a pharmacologically difficult-to-manage condition that tends to be resistant to treatment with both non-steroidal anti-inflammatory drugs and common analgesics. Antidepressants and antiepileptics are the first-choice drugs. Pregabalin is an antiepileptic drug derived from gabapentin that has been shown to reduce the intensity of neuropathic pain (Richter et al., 2005). It is a structural lipophilic GABA analogue, which readily crosses the blood-brain barrier. The mechanism of action likely involves an ability to bind to the $\alpha 2 \delta$ -subunit of a voltage-gated presynaptic calcium channel, by which pregabalin reduces the release of excitatory calcium into the cell. It is usually administered twice or three times daily at a total daily dose of 150–600 mg. It is generally well tolerated, with the most common adverse effects being vertigo, somnolence, and peripheral oedema.

Key words: pregabalin, gabapentin, neuropathic pain, diabetic neuropathy, anxiety disorder.

Pregabalin je rychle absorbován, dosažení maximální plazmatické koncentrace bylo dosaženo cca za 1,3 hodiny, na rozdíl od gabapentinu se lépe a rovnoměrněji vstřebává z tenkého střeva a částečně i z ascendentního tračníku. Díky minimálnímu jaternímu metabolismu pregabalinu není zřejmě kinetika pregabalinu výrazněji ovlivněna jaterním poškozením, zatímco snížení renálních funkcí výrazně ovlivňuje clearance pregabalinu.

Účinnost pregabalinu v léčbě periferní diabetické neuropatie byla hodnocena v několika randomizovaných klinických studiích, které prokázaly zmírnění pocitu bolesti a zlepšení mentálního zdraví i vitality. Pregabalin má na rozdíl od gabapentinu lepší spánkový profil tím, že prodlužuje a zlepšuje SWS (slow wave sleep) fázi NREM spánku, která je obecně považována

za významnou složku, hrající důležitou roli pro obnovu a regeneraci mozkových funkcí u lidí.

Pregabalin stejně jako gabapentin byl hodnocen v několika studiích při léčbě perioperační a pooperační bolesti na jednotkách intenzivní péče, kde opět pregabalin vykazuje lepší profil v ovlivnění pooperační bolesti a významně redukuje nutnost podání i.v. opioidů, což je velmi výhodné a žádoucí hlavně u starší polymorbidní populace. Při jedné recentní studii byli testováni kardiochirurgičtí pacienti starší 75 let, kterým bylo předoperačně podáno 150 mg pregabalinu 3x denně, 16 hodin po extubaci vyžadovalo analgezii opioidy o 44% méně pacientů než ve srovnávací skupině bez pregabalinu, pět dnů po výkonu to bylo o 48% méně pacientů. Redukce podávání opiátů je velmi výhodná z různých důvodů, především se vyhneme ovlivnění dechového centra, navíc má

přímou souvislost s limity mobilizace – ortostáza při opioidy navozené hypotenzi, změny nálad apod., navíc při podání pregabalinu můžeme pozitivně ovlivnit zpravidla obtížně zvládnutelná deliria na JIP. Navíc bylo jednoznačně dokázáno, že pacienti, kterým byl podáván pregabalin před a v časně pooperační fázi jednoznačně méně často vykazují delirantní obtíže po ukončení terapie opiáty.

Pregabalin v dávkách 300, 450 a 600 mg pro die byl shledán jako účinný u pacientů s postherpetickou neuralgií, bolestivou diabetickou neuropatií, centrální neuropatickou bolestí a fibromyalgií (19 studií s více než 7 000 nemocnými).

Pregabalin byl v klinických studiích dobře tolerován. Poměr pacientů s diabetickou periferní neuropatií, kteří dokončili klinické studie s dávkami 300–600 mg pregabalinu denně, se pohyboval

mezi 85–94%. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které souvisely s terapií pregabalinem, byly závratě, ospalost, periferní edém, bolesti hlavy a rozmazané vidění. Gastrointestinální nežádoucí účinky vyskytující se u více než 1% pacientů zahrnovaly zácpu, zvracení, sucho v ústech, zvýšenou chuť k jídlu, zvýšení hmotnosti. Intenzita nežádoucích účinků byla ve většině případů malá. Tři nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky léčby pregabalinem se jeví jako závislé na dávce. Incidence závratí u pregabalinu se blížila placebu. Incidence ospalosti a periferního edému byla opět o cca 15% nižší u pregabalinu, incidence ospalosti a periferního lymfedému byla u terapie pregabalinem jen mezi 1–5%. Pregabalin neměl žádný vliv na hladiny glykosylovaného hemoglobinu HbA1C, což je u diabetiků nesporná výhoda.

Pregabalin podléhá u lidí zanedbatelnému metabolismu v játrech a neváže se na plazmatické bílkoviny. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce mezi pregabalinem a fenytoinem, carbamazepinem, kyselinou valproovou, lamotriginem, gabapentinem, oxycodonem, perorálními kontraceptivy, perorálními antidiabetiky, diuretiky, inzulinem ani topiramatem. Pregabalin může teoreticky potencovat účinek benzodiazepinů a etanolu.

Kazuistika

Pacient, ročník 1952, s diabetem druhého typu na PAD s komplikacemi – chronický defekt na plantě PDK při diabetické polyneuropatii a mikroangiopatii, lehká renální insuficience.

Průběh onemocnění

Pacient byl deset let léčen pro diabetes druhého typu, poslední dva roky kombinace PAD – metformin a inzulin, od roku 2011 léčen pro polyneuropatickou bolest gabapentinem – Neurontinem 300 mg. V roce 2013, po šlápnutí na hřebík, se poprvé objevila rána na plantě LDK, začaly bolesti v nártu a kotníku, pro tyto potíže navyšován gabapentin do celkové dávky 1 200 mg za den. Při této terapii bez bolestí, ale přetrvávají parestezie hlezen a plosek nohou. V roce 2014 prodělal drobnou kmenovou příhodu s vertigem. Od té doby úzkostné stavy s obavami o rodinu – pečuje s manželkou o vnučku, která je nezletilá. Strach ze ztráty možnosti práce a omezení mobility jako takové. Do medikace přidán Citalopram, v úvodu s efektem. Pak ale během podzimu 2015 má pacient opět potíže s defektem na LDK, opakovaně flebitidy, pak nekróza v oblasti malíkové hrany planty vlevo. Pro toto hospitalizován k intravenózní ATB terapii, došlo k částečnému zhojení defektu, který byl při propuštění z nemocnice bez sekrece, s granulacemi. Přibližně po roce se znovu otevřel defekt v oblasti 5. metatarzu, hojení znovu velmi svízelné pro opakované flebitidy, osteomyelitidu a nekrózu, rozhodnuto o amputaci v horní třetině bérce. Pacient je po výkonu výrazně depresivní s fantomovými bolestmi. Přidáváná analgetika a benzodiazepiny bez valného efektu. Proto převeden na pregabalin v dávce nejprve 150 mg pro die, dávka postupně navýšena na nyní stávajících 300 mg pro die rozděleno

na 75 mg ráno a v poledne a 150 mg na večer. Vysazen gabapentin. Při takto nastavené medikaci není potřeba dalších analgetik ani antidepresiv. Pacient zvládá výborně rehabilitaci, zlepšila se nálada, t.č. čeká na protézu, ale je plně mobilní s berlemi, mechanickým invalidním vozíkem na delší vzdálenosti či s upraveným zahradním malotraktorem, zvládá malé opravy v domácnosti, zvládá i svoje povolání řidiče ve voze s automatickou převodovkou.

Diskuze

Pro pacienta byla výrazně rušící kvalitu života generalizovaná úzkost a bolest, která jej limitovala v každodenních činnostech.

Volili jsme pregabalin vzhledem k již několikrát upravované terapii gabapentinem a antidepresivy, která nevedela ke zlepšení stavu. Po vytitrování terapie pregabalinem ustoupily bolesti i somatické stesky, podařilo se úplně vysadit antidepresiva.

Závěr

Dávkovací rozmezí pregabalinu je 150 až 600 mg denně, rozdělené do dvou až tří dávek. Z mé klinické zkušenosti i u dalších pacientů je pregabalin v dávce do 150 mg denně účinný na vegetativní projevy úzkosti a bolesti, ale až dávka pregabalinu v rozmezí 450–600 mg přináší odeznění úzkosti a výrazné zlepšení kvality života, redukci benzodiazepinových anxiolytik a antidepresiv nebo jejich vysazení. Tyto dávky jsou pak účinné i u pacientů s bolestmi na ICU.

LITERATURA

1. Arroyo S, Anhut H, Kugler A, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, Messmer S; Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 20–27.
2. Beydoun AA, Uthman BM, Ramsey RE, Smith TM, Dumetz MK, Greiner MJ, Henkin S, Knapp LE, Garofalo EA, the Pregabalin 9/10 study group. Pregabalin add-on trial: double-blind, multicenter study in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. 7): 253–254.
3. Elger CE, Anhut H, Messmer S. Pregabalin add-on trial: a double-blind, placebo controlled, multicentre study to compare flexible- and fixed-dose treatment in refractory patients with partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45(Suppl. 3): 67–68.
4. Fink K, Doležal DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy

5. Clusmann H, Göthert M. Inhibition of neuronal Ca influx by gabapentin and pregabalin in human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42: 226–236.
6. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003; 60: 1631–1637.
7. Novy J, Rossetti AO. Oral pregabalin as an add-on treatment for status epilepticus, 7 JUN 2010.
8. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005; 6: 253–260.
9. Sharma U, Iacobellis D, Glessner C, et al. The Pregabalin 1008–14/29 Study Group. Pregabalin effectively relieves pain in two studies of patients with painful diabetic peripheral

10. neuropathy (Studies 1008–14/29). Presented at the Meeting of the American Pain Society; November 2–5, 2000; Atlanta, GA, 2000.
11. SPC. Souhrn údajů o přípravku: Lyrica (pregabalin), Pfizer, 8. 7. 2005.
12. Suojäranta-Ylinen R, Hammarén E, Kontinen VK, Raivio P, Tarkkila P, Rosenberg PH. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Survey of Anesthesiology*; 2012; 56(4).
13. Taylor CP, Vatanian MG. Profile of anticonvulsant activity of pregabalin in animal models. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 8): 35.
14. Ziyaeifard M, Mehrabani M, Faritus SZ, Khazaei Koohpar M, Ferasatkish R, Hosseini H, Mehrabani M, Premedication With Oral Pregabalin for the Prevention of Acute Postsurgical Pain in Coronary Artery Bypass Surgery, pub med jan/2015, online citation.