



Pregabalin v léčbě generalizované úzkostné poruchy

MUDr. Martin Hýža

Psychiatrické oddělení, Fakultní nemocnice Ostrava

Katedra neurologie a psychiatrie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Generalizovaná úzkostná porucha je jednou z nejčastějších úzkostných poruch. V přehledu účinných anxiolytik je pregabalin unikátní svým mechanismem účinku a přitom prokázanou účinností pro akutní i dlouhodobou fázi léčby. V kazuistice je popsán pacient rezistentní na ordinovaná antidepresiva s dobrou odpovědí na léčbu pregabalinem.

Klíčová slova: úzkost, anxiolytika, pregabalin, léčba.

Pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder

Generalized anxiety disorder is one of the most common anxiety disorders. Pregabalin is unique due to its mechanism of action among other anxiolytics. It's effectiveness is proven both in acute and long-term phase of treatment. The case report narrates its use in a patient resistant to prescribed antidepressants and further good therapeutic response to pregabalin.

Key words: anxiety, anxiolytics, pregabalin, treatment.

Úvod

Generalizovaná úzkostná porucha (GAD) byla poprvé zmíněna v klasifikaci DSM-III v roce 1980 a tvořila tehdy „reziduální“ kategorii, vyhrazenou pro ostatní úzkostné poruchy kromě specifických; další revize (1987) pak už ale umožnila komorbiditu GAD a jiné úzkostné poruchy. V současné době tvoří GAD jednu z nejčastějších úzkostných poruch s celoživotní prevalencí okolo 4 % u žen a 2 % u mužů (1) s exaktně popsaným příznakovým spektrem, kde kardinálním symptomem jsou excesivní a nekontrolovatelné obavy z různých situací, vyskytující se po většinu dne po dobu nejméně 6 měsíců (2). Stav pacienti přiléhavě popisují jako „úzkostlivé očekávání“ (apprehensive expectation) a úzkost je často provázena množstvím somatických příznaků.

V léčbě GAD se obdobně jako u jiných úzkostných poruch uplatňují jak psychotherapeutické přístupy, tak farmakoterapie. Indikaci pro léčbu GAD mají v Evropě escitalopram, venlafaxin, duloxetin, paroxetin a pregabalin (3). V nověj-

ších randomizovaných studiích dále prokázaly účinnost vortioxetin, agomelatin a quetiapin (4). Benzodiazepiny prokazují rychlý účinek, ale neexistuje evidence pro účinnost při dlouhodobém podávání a navíc jsou zatíženy řadou rizik (5). U starších pacientů bylo prokázáno udržení remise pouze díky CBT, bez farmakoterapie (6).

Vlastní případ

V r. 2013 přišel do naší ambulance 43letý muž, dosud psychiatricky neléčen, bez doporučení.

Anamnéza: Od léta r. 2012 léčen pro hypertenzi, užívá kombinaci amlodipinu a perindoprilu. Pro úzkostné potíže již OL předepsal mianserin 15 mg navečer, s malým efektem, escitalopram a sertralin působily velkou nevolnost a byly záhy vysazeny. VŠ vzdělán, pracuje jako ředitel školy, děti dospělé, žije s manželkou v harmonickém vztahu.

Subjektivně: V minulém roce měl problémy s tlakem, od té doby je v neustálém napětí, cítí „trému“, je to horší před jakýmkoliv jednáním nebo před cestou. Zemřel mu kamarád na infarkt a druhý

na leukemii, proto dostal ten strach, odvezla ho vloni záchranka se strachem, že má taky infarkt. Stísněné pocity, postupně to narůstalo. Vytrčila se jeho přirozená veselost, připadá si „ztuhlý“. Objektivně je dlouhodobě ve výrazné tenzi s drobným kolísáním, katastrofické myšlenky, vegetativní koreláty úzkosti, subdepresivně laděný.

V prvním kontaktu edukován o povaze nemoci a předána příručka, v medikaci k mianserinu přidán venlafaxin. Jen parciální efekt i po titraci na 150 mg/d, po měsíci užívání nadále v setrvalé tenzi, sedí to na něm, sám trénuje techniky zvládnutí tenze podle instrukcí. Kvůli výpadku změněn mianserin za mirtazapin 15 mg/d a při další kontrole přidán pregabalin 2x 75 mg. Po dalším měsíci popisoval výraznou úlevu, ještě něco málo chybí k dokonalosti, taková „třešnička na dortu“, pregabalin jsme tedy postupně titrovali až k dávce 600 mg/d (1–1,2). Úzkostné příznaky se nyní objevují jen v zátěži (zejm. pracovní), v mezidobí je zcela bez potíží. S tímto stavem je subjektivně spokojen („nikdy jsem nebyl flegmatik“). V dalším

průběhu bez velkých výkyvů, po půlroce jsme vysadili mirtazapin, kontroly pak jen sporadické, sám si pak vysadil i venlafaxin, a ačkoliv byl od počátku spíše proti farmakologickému řešení problému, ponechal si dávku pregabalínu, kterou přechodně sám snížil až na 75 mg/d, nakonec k dlouhodobému užívání 2× 150 mg/d. Stav odpovídá dlouhodobé plné remisi při premorbidních úzkostných osobnostních rysech.

Diskuze

Pregabalin je historicky posledním schváleným lékem pro terapii GAD. Ve srovnání s ostatními anxiolytiky má unikátní mechanismus účinku, je ligandem $\alpha 2\delta$ podjednotky napětově řízených kalciových kanálů, čímž snižuje uvolňování excitacích transmiterů do synapsí. Excitovanost však snižuje jen za patologických podmínek (7). Ve studiích prokázal účinnost v redukci příznaků jak v dlouhodobém užívání (8), tak v akutní fázi léčby (9) a jeho vysazení nebylo spojeno

s rebound úzkostí v průběhu 1 týdne. V uvedené kazuistice byl účinek v souladu s literaturou referován v průběhu 1. týdne od nasazení úvodní dávky (2× 75 mg) s dalším zlepšováním v průběhu titrace. V souladu s SPC (10) byla v akutní fázi léčby využita maximální denní dávka 600 mg/d a pro profylaktickou léčbu pak dávka poloviční.

Pozoruhodná je v popsaném případě souvislost GAD se vznikem hypertenze. Je známo, že úzkost zhoršuje průběh řady somatických onemocnění, zvláště neurologických, kardiovaskulárních, plicních, dermatologických a endokrinních (11). V popsané kazuistice nacházíme časovou souvislost mezi situačními faktory (úmrtí kamarádů) a rozvojem jak GAD, tak i arteriální hypertenze. Historicky je hypertenzní nemoc považována za jednu z „klasických“ psychosomatických chorob. Úzkost je také nezávislým rizikovým faktorem kardiacích příhod, a to ještě silnějším než hypertenze samotná. Ve studii bylo zjištěno 10násobné zvýšení pravděpodobnosti léčby pro ischemickou choro-

bu srdeční u pacientů léčených pro úzkost do 20 let věku a pouze 5násobné u pacientů s hypertenzí (12). Nacházíme tedy vzájemné podmínění více proměnných, kde somatická morbidita zhoršuje psychickou a vice versa.

Závěr

Farmakoterapie GAD se opírá o tři skupiny psychofarmak s odlišnými mechanismy účinku: antidepresiva, benzodiazepiny a pregabalin. Jejich zástupci mají své místo v algoritmech léčby s ohledem na individuální potřeby pacienta; liší se v rychlosti nástupu účinku, snášenlivosti, v potenciálu pro vyvolání závislosti a svým anxiolytickým potenciálem. Kazuistika demonstruje úspěšnou léčbu GAD pregabalinem s výhodným profilem zmíněných vlastností.

Diskutována je souvislost úzkostných poruch se somatickou komorbiditou. Zejména vztah ke kardiovaskulárním chorobám je opakovaně prokazován, otázka kauzality však nemusí být zřejmá.

LITERATURA

1. Mackintosh MA, Gatz M, Wetherell JL, Pedersen NL. A twin study of lifetime generalized anxiety disorder (GAD) in older adults: genetic and environmental influences shared by neuroticism and GAD. *Twin Res Hum Genet* 2006; 9: 30–37.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
3. Allgulander Ch. Generalized anxiety disorder: A review of recent findings. *J Exp Clin Med* 2012; 4(2): 88–91.
4. Perna G, Alciati A, Riva A, Miceli W, Caldirola D. Long-term pharmacological treatments of anxiety disorders: an updated systematic review. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18: 23.
5. Pollack MH. Refractory generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(suppl 2): 32–38.
6. Wetherell JL, Petkus AJ, White KS, Nguyen H, Kornblith S, Adreescu C, Zisook S, Lenze EJ. Antidepressant medication augmented with cognitive-behavioral therapy for generalized anxiety disorder in older adults. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(7): 782–789.
7. Švestka J, Doležal T. Pregabalin – nové nebenzodiazepinové anxiolytikum. *Psychiatrie* 2007; 11(1): 24–30.
8. Montgomery S, Emir B, Haswell H, Prieto R. Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: a 1 year open-label study of safety and tolerability. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(10): 1223–1230.
9. Kasper S, Iglesias-García C, Schweizer E, Wilson J, DuBrava S, Prieto R, et al. Pregabalin long-term treatment and assessment of discontinuation in patients with generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17(5): 685–695.
10. SPC Lyrica. www.sukl.cz
11. Allgulander C. Morbid anxiety as a risk factor in patients with somatic diseases: a review of recent findings. *Mind Brain J Psychiatry* 2010; 1: 11–19.
12. Huang KL, Su TP, Chen TJ, Chou YH, Bai YM. Comorbidity of cardiovascular diseases with mood and anxiety disorder: a population based 4-year study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 71: 798–804.