

Kazuistika pacientky vyššího věku léčené pregabalinem pro generalizovanou úzkostnou poruchu

doc. MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.^{1,2}

¹Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

²Středoevropský technologický institut Masarykovy univerzity (CEITEC MU), Brno

V léčbě generalizované úzkostné poruchy je nyní stále častěji užíván pregabalin, který dle předpokladů působí snížení excitační neurotransmise prostřednictvím své vazby na $\alpha_2\delta$ podjednotku P/Q typu napětově řízeného kalciového kanálu. Prezentovaná kazuistika ukazuje, že může být účinný a bezpečný i u pacientů ve vyšším věku, vést k redukci užívaných benzodiazepinů a ovlivnit rovněž bolestivé syndromy.

Klíčová slova: generalizovaná úzkostná porucha, GAD, pregabalin, vyšší věk, benzodiazepiny, bolestivý syndrom.

Older patient treated with pregabalin for generalized anxiety disorder: a case study

Pregabalin is used with an increasing frequency for the treatment of generalized anxiety disorder. It is supposed to decrease excitatory neurotransmission by binding to the $\alpha_2\delta$ subunit of the P/Q-type of voltage-gated calcium channel. This case study presents its efficacy and safety even in elderly. Moreover, pregabalin reduced the use of benzodiazepines as well as it influenced pain syndrome in our patient.

Key words: generalized anxiety disorder, GAD, pregabalin, elderly, benzodiazepines, pain syndrome.

Úvod

Generalizovaná úzkostná porucha (GAD) je onemocnění charakterizované excesivními a generalizovanými obavami z různých situací doprovázené symptomy, jako jsou hypervigilance, hyperarousal a nespecifická úzkost, která bývá perzistentní (1, 2). Tyto psychické příznaky jsou doprovázené somatickými potížemi, jako např. svalovým napětím, palpitacemi, potížemi lokalizovanými do břišní oblasti, pocením, nauzeou a suchostí v ústech (1). Příznaky se vyskytují po většinu dne po dobu nejméně šesti měsíců (2). Prevalence bývá uváděna dle různých autorů různě, mezi 1,5 až 3,1 % (3–5), někdy až okolo 8 %; častější je u žen (6–8, 2).

V léčbě GAD lze užít farmakoterapii, psychoterapii nebo kombinaci obojího, přičemž léčba musí být zpravidla dlouhodobá, protože se jedná o chronické onemocnění (1, 2, 7).

Z farmak lze použít nejméně šest různých skupin, které mají různé mechanismy účinku, ale přesto prokázaly v léčbě GAD účinnost. Konkrétně se jedná o benzodiazepiny, antidepresiva (zejména ze skupiny tricyklických antidepresiv, selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu – SSRI – či inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – SNRI), azapirony, hydroxyzin, atypická antipsychotika a pregabalin (5). Nejčastěji se uplatňují antidepresiva, která jsou považována za léky první volby, a v poslední době i pregabalin. Pro krátko-

dobou terapii lze užít zmíněné benzodiazepiny, které však lépe ovlivňují somatické příznaky než psychické (5). Z dlouhodobého hlediska však nejsou příliš vhodné.

Pregabalin působí anxiolyticky nejspíše vazbou na $\alpha_2\delta$ podjednotku P/Q typu napětově řízeného kalciového kanálu, čímž dochází ke snížení excitační neurotransmise zprostředkované několika neurotransmitery, především glutamátem, noradrenalinem a substancí P (9, 10, 1, 5).

Z farmakokinetického hlediska je u pregabalinu důležité, že se rychle absorbuje, takže bývá záhy dosaženo účinných koncentrací v plazmě; jeho farmakokinetika je lineární úměrná, takže klinická odpověď je podmíněna velikostí



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D., Ustohal.Libor@fnbrno.cz
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2018; 19(2): 76–79
Článek přijat redakcí: 21. 5. 2018
Článek přijat k publikaci: 31. 5. 2018

dávky (doporučená terapeutická dávka se pohybuje mezi 150 a 600 mg/den); jeho plazmatický poločas je 6,3 hodiny, z čehož vyplývá dávkování dvakrát denně (možno i třikrát denně); neváže se na proteiny, minimálně se v těle metabolizuje (méně než 2 %), ale je z 98 % v nezměněné podobě vyloučen ledvinami (z čehož vyplývá nutnost úpravy dávky při renální insuficienci). Nevylučuje inhibici cytochromu P450, a má proto jen minimum lékových interakcí (11, 10).

Jak již bylo zmíněno, pregabalin je indikován k léčbě generalizované úzkostné poruchy, pro tuto indikaci byl schválen v Evropské unii v roce 2006 (5). Z dalších indikací se používá v léčbě bolestivé diabetické polyneuropatie, postherpetické neuralgie, neuropatické bolesti periferní i centrální, v epileptologii jako přídatný lék u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Určitý efekt je popisován i na fibromyalgický syndrom, spasticitu, syndrom neklidných nohou a na neuropatickou složku bolesti v zádech (10).

Kontraindikací použití pregabalinu je přecitlivělost na složky přípravku. Popsáno bylo četné množství možných nežádoucích účinků, větší na však není závažná a nevede k předčasnému ukončení léčby. Vysoké procento nežádoucích účinků je závislé na dávce, při dávce do 150 mg denně bylo procento předčasného ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků srovnatelné s placebem. Z častějších nežádoucích účinků lze uvést závratě, somnolenci, nauzeu, nejistotu, astenii a ataxii. Mohou se vyskytnout periferní edémy a také přírůstek hmotnosti (10).

Vlastní případ

Pacientkou ambulance Psychiatrické kliniky LF MU a FN Brno se v roce 2016 stala téměř pětadesátiletá žena, která byla posledních osm let (od roku 2008) sledována v neurologické ambulanci pro atypické bolesti doprovázené svalovými spasmy na pravé dolní končetině, dále bolest propagující se z lumbosakrální oblasti do třísel a podbřišku. Cca měsíc před návštěvou naší ambulance byla vyšetřena v ambulanci Lékařské služby první pomoci pro zhoršení potíží. Byla vyšetřena i pomocí magnetické rezonance, avšak bez nálezu jednoznačného strukturálního korelátu. Zato v minulosti u ní byla zjištěna při magnetické rezonanci mozku postischemická ložiska. Při první návštěvě naší ambulance se léčila pro esenciální hypertenzi (aktuálně kompenzovanou na medikaci) a hypercholesterolemii. Zjištěna u ní byla

v minulosti i trombofilie – je heterozygotem pro Leidenskou mutaci FV, dále u ní byla zjištěna mírná hyperhomocysteinemie. V roce 2008 prodělala akutní myelitidu, jejíž etiologie zůstala neznámá. Při přechodném užívání kortikosteroidů pro toto onemocnění u ní byla zjištěna hyperglykemie.

Její medikace při prvním vyšetření v naší ambulanci zahrnovala kyselinu acetylosalicylovou, telmisartan, atorvastatin a vitamin B12. Z psychofarmak užívala cca sedm týdnů sertralin 50 mg ráno, avšak bez efektu. Účinnější byl bromazepam, který užívala třikrát denně v celkové dávce 4,5 mg/den. Bromazepam začala užívat v roce 2013, zpočátku jen nepravidelně, později třikrát denně ve výše uvedené dávce; při pokusu o vysazení se potíže zhoršovaly. Sama pacientka si uvědomovala, že to není vhodné dlouhodobé řešení, proto na doporučení praktického lékaře vyhledala naši ambulanci k úpravě medikace. V minulosti užívala pro atypické bolesti gabapentin v dávce 900 mg denně, ten však byl vysazen pro nedostatečnou účinnost.

Z rodinné anamnézy je třeba zmínit, že její dvačtyřicetiletý syn, se kterým žila, byl v invalidním důchodu pro mentální retardaci a závažnou epilepsii.

Z anamnézy dále stojí za zmínku, že byla rozvedená, žila sama s výše uvedeným synem; kromě něj měla ještě dceru. Byla ve starobním důchodu, dříve pracovala jako vedoucí účtárny. Se synem jí nárazově vypomáhaly vnučky a bývalý manžel (občas o víkendech či při dovolené – na dovolenou se synem přestala jezdit z obavy, že by musela být náhle hospitalizovaná a on by zůstal mimo domov a dosah rodiny).

Pacientka při vyšetření udávala permanentní vnitřní napětí, úzkosti, obavy z dalšího vývoje zdravotního stavu jejího syna i budoucnosti obecně. Dříve vše zvládala, teď se cítila bezradná, s obtížemi a úzkostmi prožívala každou maličkost, každou situaci, kdy měla něco vyřídit. Hůře se soustředila, ráno se budila s obavami, co přinese nový den. Stále přetrvávaly i atypické bolesti zad a svalové spasmy zejména na pravé dolní končetině.

U pacientky byla diagnostikována generalizovaná úzkostná porucha a rozhodnuto o změně medikace – postupném vysazení sertralinu pro neúčinnost a bromazepamu pro riziko rozvoje závislosti a naopak nasazení pregabalinu postupně do dávky 225 mg denně (75-0-150 mg).

Doporučena byla rovněž psychoterapie. Na další kontrolu se měla pacientka dostavit za měsíc, pokud nedojde ke zhoršení jejích potíží.

Při následující kontrole po měsíci byl stav pacientky výrazně zlepšen, obavy a úzkosti se zmírnily, dle doporučení vysadila sertralin a bromazepam, takže nadále užívala pregabalin 225 mg denně v monoterapii, přičemž se nevyskytly žádné nežádoucí účinky. Tento stav se udržel i následující dva roky až do současnosti, kdy při poslední kontrole pacientka (nyní ve věku necelých sedmašedesáti let) uváděla, že se cítí dobře, úzkosti jsou jen občas a mírné. Zvýrazní se pouze při zhoršení synových potíží s epilepsií; to přechodně užije oxazepam (ne však více než dvě až tři tablety celkem, poté jej zase užívat přestane). Zmírnily se i svalové spasmy a bolesti. Aktuálně užívá pregabalin v dávce 375 mg/den (150-0-225 mg) a kromě něj jen kyselinu acetylosalicylovou, telmisartan, atorvastatin a vitamin B12.

Diskuze

Prezentovaná kazuistika ukazuje úspěšnou léčbu generalizované úzkostné poruchy pregabalinem u pacientky vyššího věku. Účinnost pregabalinu v této indikaci opakovaně potvrzují klinické studie a z nich zpracované systematické přehledy a metaanalýzy. Například Frampton zdůrazňuje, že pregabalin má rychlý nástup účinku (typicky začíná účinkovat do týdne) a pokrývá široké spektrum příznaků GAD – psychické i somatické. Rovněž uvádí, že pregabalin účinkuje i v dlouhodobé léčbě a ve srovnání s placebem významně oddaluje relaps GAD. Příznaky jako insomnie, gastrointestinální příznaky a subsyndromální deprese nemají vliv na jeho účinnost jako anxiolytika a mohou jím být i nezávisle pozitivně ovlivněny (1). K léčbě depresivní poruchy jako takové ale pregabalin vhodný není (12). V dalším systematickém přehledu publikovaném v roce 2015 Baldwinem et al. bylo identifikováno celkem třináct klinických studií zaměřených specificky na účinnost a bezpečnost pregabalinu v léčbě GAD (z toho bylo jedenáct randomizovaných dvojité slepých a dvě otevřené). Účinnost a bezpečnost se těmito studiemi potvrdila. Byla popsána jeho účinnost i u pacientů se závažnou úzkostí, jako přídatná terapie k antidepressivům ze skupiny SSRI nebo SNRI, pokud nebyla sama dostatečně účinná,

a jako monoterapie u starších pacientů s GAD, což byl právě případ i naší pacientky (5).

Konečně účinnost pregabalínu potvrzuje i recentní metaanalýza Generosa et al. Zařazeno do ní bylo celkem osm randomizovaných kontrolovaných studií s celkovým počtem 2299 pacientů, v nichž byla srovnávána účinnost pregabalínu a placeba. Pregabalin se ukázal jako signifikantně účinnější než placebo (Hedgesovo $g = 0,37$; 95% konfiden. interval 0,30–0,44; Hedgesovo g vyjadřuje míru významnosti čili effect size, uvedená hodnota odpovídá cca střední míře významnosti). Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v počtu vysazení (dropout rate) mezi pregabalinem a placebem. Autoři metaanalýzy dále uvádějí, že při použití pregabalínu bylo dosaženo srovnatelné klinické odpovědi jako při užití benzodiazepinů, počet vysazení byl však nižší (13).

LITERATURA

1. Frampton JE. Pregabalin: A review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 835–854.
2. Hýža M. Pregabalin v léčbě generalizované úzkostné poruchy. *Psychiatr praxi* 2017; 18(2): 78–80.
3. Kessler RC, Wang PS. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. *Annu Rev Public Health* 2008; 29: 115–129.
4. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 357–376.
5. Baldwin DS, den Boer JA, Lyndon G, Emir B, Schweizer E, Haswell H. Efficacy and safety of pregabalin in generalized anxiety disorder: A critical review of the literature. *J Psychopharmacol* 2015; 29(10): 1047–1060.

U naší pacientky došlo i k výraznému zmírnění bolestí zad a svalových spazmů, pro něž byla opakovaně vyšetřována a které by mohly souviset s prodělanou myelitidou spíše než GAD vzhledem k počátku potíží datovaných do doby hospitalizace pro akutní myelitidu. To rovněž není překvapivé, protože pregabalin je účinný i v léčbě různých bolestivých syndromů nezávisle na jeho efektu v léčbě GAD (14, 10).

Podářilo se i minimalizovat užívání benzodiazepinů, které před zahájením léčby pregabalinem užívala naše pacientka pravidelně třikrát denně. To rovněž není překvapivé, jak ostatně dokládají kazistiky publikované i v naší odborné literatuře, např. kazistika pacienta léčeného pro GAD se závislostí na alprazolamu nebo pacientů s GAD závislých na zolpidemu (15, 16, 7).

6. Wittchen HU, Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl. 11): 15–19.
7. Hajda M, Kamarádová D, Praško Pavlov J. Léčba generalizované úzkostné poruchy pomocí pregabalínu. *Psychiatr praxi* 2015; 16(3): 101–104.
8. 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.
9. Švestka J, Doležal T. Pregabalin – nové nebenzodiazepinové anxiolytikum. *Psychiatrie* 2007; 11(1): 24–30.
10. Ehler E. Farmakologický profil pregabalínu (Lyrica). *Neurol praxi* 2014; 15(6): 350–354.
11. Ambler Z. Pregabalin v léčbě neuropatické bolesti. *Farmakoterapie* 2011; 7(suppl. 1): 49–52.

Závěr

Naše kazistika dokazuje, že monoterapie pregabalinem může být účinná a bezpečná i u pacientů ve vyšším věku, kteří trpí generalizovanou úzkostnou poruchou. Navíc lze při ní dosáhnout významné redukce nebo vysazení benzodiazepinů, které mnohdy pacienti užívají po delší dobu a ve vyšších dávkách, než je bezpečné. Pozitivně může pregabalin ovlivnit i různé bolestivé syndromy včetně bolesti zad, které se u pacientů ve vyšším věku také často vyskytují.

Tato práce byla finančně podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

12. Sekot M. Může být pregabalin efektivní u léčby deprese? *Klin Farmakol Farm* 2017; 31(3): 7–8.
13. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2017; 32(1): 49–55.
14. Bednařík J. Farmakoterapie neuropatické bolesti ve světle medicíny založené na důkazech. *Bolest* 2014; 17(2): 41–46.
15. Tkáč J. Pregabalin v léčbě generalizované úzkosti a lékové závislosti na alprazolamu. *Psychiatr praxi* 2015; 16(1): 24–26.
16. Kmoch V. Pacient s generalizovanou úzkostí a jeho závislost na zolpidemu – léčba pregabalinem a motivační rozhovory. *Psychiatr praxi* 2015; 16(2): 60–63.