

# Použití pregabalinu u pacientky se schizofrenií užívající klozapin

**MUDr. Lucie Buryšková**

Nemocnice Pardubického kraje, a. s., Pardubická nemocnice

Úzkost u pacientů se schizofrenií výrazně snižuje kvalitu jejich života. Jednou z možností léčby je pregabalin se svým unikátním mechanismem účinku. V kazuistice je popsána pacientka se schizofrenií, u které pregabalin výrazně snížil úzkosti.

**Klíčová slova:** úzkost, schizofrenie, pregabalin, léčba.

## Using pregabalin at patient with schizophrenia.

Anxiety at patients with schizophrenia decrease the quality of life, one of the possible eventuality of the treatment is pregabalin with its unique functioning. The case report of patient with schizophrenia, where pregabalin help reduce the anxiety.

**Key words:** anxiety, schizophrenia, pregabalin, treatment.

## Úvod

Schizofrenie patří mezi duševní onemocnění v pravém slova smyslu. Jedná se o prognosticky závažné onemocnění. U každého pacienta je klinický obraz rozdílný. Jedná se o soubor příznaků, které vykazují určitou dynamiku v čase. V průběhu sledování pacientů v ambulanci lze říci, že nelze popsat stav pacienta jen výčtem pozitivních příznaků. V návaznosti na životní příběh pacienta dochází k manifestaci i depresivních a úzkostných symptomů, rozvoji poruchy poznávacích funkcí – paměti, pozornosti a exekutivních funkcí, ale také rozvoji negativních symptomů. Součástí klinického obrazu jsou také nespecifické symptomy – poruchy spánku, změny chuti k jídlu, úzkost, pocity napětí (1). „Bylo učiněno mnoho pokusů vysvětlit přítomnost úzkostných příznaků u pacientů se schizofrenií. Úzkost může být považována za nevysvětlitelnou reakci na nepříjemný psychotický stav (Hafner, Richer-Rossler, Maurer, Tatkenheuer, and Löffler, 1992; Shaw, McFarlane, and Bookless, 1997). Úzkostné příznaky mohou předcházet vzplanutí samotné psychózy (Hofmann, 1999; Turnbull and Bebbington, 2001) nebo se mohou rozvinout

po remisi psychotických příznaků, ať už s léčbou antipsychotiky nebo bez ní (Ciapparelli et al., 2007; Pallanti, Quercioli, and Pazzagli, 2000)“ (2).

„Podle Bragy a kol. (2013) se objevuje komorbidní úzkostná porucha u 38,3 % pacientů, kteří trpí poruchami ze schizofrenního okruhu. Seedat et al. (2007a) uvádí, že v souboru hospitalizovaných pacientů trpěl současně schizofrenií a úzkostnou poruchou každý čtvrtý jedinec. U schizofrenie se mohou objevit prakticky všechny typy úzkostných poruch (Bayle et al., 2011)“ (3).

„Úzkost u pacientů se schizofrenií je spojena se zvýšeným rizikem sebevraždy, problémů se spánkem a sníženou kvalitou života (Huppert et al., 2001)“ (4).

Zatímco léčba samotných úzkostných poruch je úspěšná, léčba úzkostné symptomatiky v rámci komorbidit u psychóz je obtížnější (4). Polyfarmakologie je běžně užívaná v léčbě rezistentní schizofrenie, ale pouze několik kombinací má efekt prokázaný studiemi (5).

Po nasazení antidepresiva lze vysledovat zvýšené riziko zhoršení pozitivních příznaků, což často vede k dalšímu navýšení antipsychotik. Již

řadu let je k dispozici pregabalin k léčbě i pro psychiatrii. Postupně se jej učíme používat k léčbě našich pacientů. Na rozdíl od většiny antidepresiv má přísná indikační omezení, jeho užití je schváleno v naší indikaci jen pro léčbu generalizované úzkostné poruchy (6). Má srovnatelnou účinnost jako lorazepam a venlafaxin (7). Oproti benzodiazepinům nastupuje efekt velmi pozvolna.

V případě nedostatečného efektu antidepresiva nebo naopak zhoršení schizofrenie po antidepresivu, lze jako alternativu k léčbě generalizované úzkosti zvážit pregabalin. Jedná se o off label indikaci, neboť pregabalin není schválen pro léčbu úzkostné generalizované poruchy u pacientů se schizofrenií.

V roce 2012 se objevily informace o možné interakci mezi pregabalinem a klozapinem (8, 9). O pádech a zranění v důsledku vyšší hladiny klozapinu při současně léčbě pregabalinem informuje i článek z roku 2015. Mechanismus této potenciální farmakokinetické interakce je nejasný a není známo přesné biologické vysvětlení (10). V literatuře je i zmínka z roku 2006 o jedné kazuistice o vyvolání akutní psychózy a epilepto-

genních změn při rychlé titraci vysokých dávek pregabalínu (11).

## Popis případu

44letá pacientka s pozitivní rodinnou anamnézou je léčena ve zdejší ambulanci od května 2008 (bratr je sledován také pro chronickou schizofrenii).

Anamnéza: Podruhé se vdala 20. 6. 2015, je bezdětná. Ve 12 letech prodělala infekční mononukleózu. Užívá atorvastatin pro smíšenou hyperlipidemii. Sledování probíhá na hematologii pro stacionární mírnou trombocytopenii, pravděpodobně polékovou. Prokázán má pomocí rentgenu gastroezofageální reflux, nyní neprobíhá farmakologická léčba. Operována byla laparoskopicky pro mimoděložní těhotenství v roce 2008. V roce 2017 diagnostikována eufunkční struma, v návaznosti na doporučení endokrinologa provedena totální thyreoidektomie červnu 2017.

Od roku 2003 léčena ve spádové psychiatrické ambulanci, na zdejší psychiatrickém oddělení celkem 24x hospitalizována, vedena je s diagnózou chronické schizofrenie. Za hospitalizace v roce 2004 převedena na amisulprid, stav vcelku uspokojivý půl roku, poté opět návrat intrapsychických a verbálních halucinací. Jejich frekvence a intenzita se zvyšovala i přes zvýšení medikace – amisulprid 800–1000 mg pro die. Navíc postupoval defekt osobnosti ve složce volní, došlo k plné invalidizaci pacientky. V roce 2006 přijata na zdejší psychiatrické oddělení k převedení na aripiprazol. Psychotické prožitky se stupňovaly, tlumila je užíváním clonazepam, což vedlo k prohloubení apatie a hypobulie. V roce 2007 hospitalizována v PNH, propuštěna na medikaci venlafaxin 225 mg, sertindol 20 mg, gabapentin 900 mg, lamotrigin 200 mg a midazolam podle potřeby. Sama v důsledku plánování těhotenství vysadila a půl roku neužívala medikaci. 15. 5. 2008 se dostavila do zdejší ambulance pro relaps, před přijetím užívala jen 2 tbl. levomepromazinu na noc. V době těhotenství ponechán tehdy ošetřující lékařkou jen depotní flupentixol. Mimoděložní těhotenství bylo ukončeno a v listopadu 2008 nasazen haloperidol pro pozitivní příznaky, posléze převedena na klozapin do dávky 200 mg denně. V dubnu 2009 pro úzkosti a depresivní ladění nasazen za hospitalizace venlafaxin.

V červenci 2009 pro abúzus BDZ absolvovala další hospitalizaci, kde byla redukována dávka BDZ. V květnu 2010 byl navýšen klozapin na 400 mg denně opět při vyšší sociální zátěži, venlafaxin i flupentixol podáván shodně. V březnu 2011 ukončila i práci na zkrácený úvazek. Od září 2011 do září 2013 byla bez depotního přípravku. V květnu 2012 navýšen aripiprazol na 20 mg pro die. Po 150 mg venlafaxinu popisuje telepatické schopnosti. V dubnu 2014 po redukcí clonazepam došlo k dalšímu zhoršení pozitivních příznaků, zároveň se objevují úzkostné i depresivní příznaky. Místy popisuje kompulzivní jednání a kontrolování.

Poté hraničně stabilizována při užívání 75–100 mg venlafaxinu, 400–500 mg klozapinu, clonazepam do dávky 2 mg, aripiprazol 20 mg, flupentixol depot á 3–4 T za cenu kontrol á 1 týden, mimo moji dovolenou. V prosinci 2016 byl pro úzkosti mnou nasazen pregabalin a vysazen postupně venlafaxin. V lednu 2018 pro zhoršení na žádost pacientky vrácen venlafaxin, který ihned vysazen pro zhoršení stavu.

Díky pregabalínu se podařilo redukovat pravidelné užívání BDZ, do prosince 2017 neužívala pacientka ani antidepresivum. Poslední hospitalizace proběhla v květnu 2018 k opětovnému nasazení nižší dávky antidepresiva, konkrétně 75 mg venlafaxinu v důsledku vnější zátěže. Pacientka řešila problematický vztah s matkou, která po cévní mozkové příhodě byla umístěna v sociálním zařízení, a s bratrem schizofrenikem vyžadujícím speciální péči od pacientky. Pro nežádoucí účinky venlafaxin již ambulantně zaměněn počátkem 7/2018 za sertralin 50 mg. Dále užívá pravidelně dávku 400 mg klozapinu denně, 10 mg aripiprazolu, klonazepam do 0,5 mg denně a 150 mg pregabalínu. Dlouhodobě aplikujeme po 3 týdnech flupentixol depot v dávce 1 amp. i.m. Při současné medikaci zůstává psychický stav uspokojivý.

Vzhledem k riziku navýšení clozapinu při kombinaci s pregabalínem a sertralínem zjištěna hladina clozapinu v séru 280 ng/ml při terapeutickém rozmezí 100–600 ng/ml při stávající medikaci.

## Diskuze

Schizofrenii jako nemoc jednoduše popsat nelze. Až na základě dlouhodobého vedení

pacientů se schizofrenií v ambulantní péči jsem si začala uvědomovat i jiné příznaky, než jen pozitivní a negativní. U řady z nich se k obrazu přidružily zejména úzkostné příznaky. Prožívání úzkosti vedlo k subjektivně velmi nepříjemně vnímaným emocím s velkým dopadem na celkový stav. Nasazení antidepresiva mám v takovém případě spojeno se zhoršením pozitivních příznaků. Tento článek nabízí alternativu v léčbě. Sama jsem nasadila pregabalin u 6 úzkostných pacientek se schizofrenií v off label indikaci. Většina mých úzkostných pacientů reaguje velmi citlivě na jakoukoli změnu medikace a zvláště nepříjemně vnímá nežádoucí účinky při nasazování. Volím tedy pozvolnější titraci a edukaci stran očekávání efektu. Vzhledem k řadě negativních zkušeností s antipsychotiky platí toto u pacientů se schizofrenií dvojnásob. K dosažení vyšších terapeutických dávek docházelo velmi pozvolna. Dle mého i obava z navyšování celkové medikace brání navýšení dávky. Vždy došlo k redukcí úzkostí, redukcí až vysazení BDZ. Efekt na léčbu úzkosti u schizofrenie je v souladu s dříve publikovanými údaji o úspěšné léčbě (12). Vliv na ladění nebyl pozorován. Navíc je často vyšší spotřeba BDZ u úzkostných pacientů se schizofrenií oproti pacientům léčeným pouze pro úzkosti. Psychotické prožitky pregabalin nezhoršil. U 3 z nich se podařilo antidepresivum vysadit zcela, což mělo dobrý efekt na psychotické příznaky.

## Závěr

Pregabalin již obhájil své místo v léčbě generalizovaná úzkosti, dokladuje to i kazuistika výše uvedená. Užití pregabalínu u pacientky se schizofrenií má velkou výhodu v tom, že nebylo nutné navyšování antipsychotik. Mimo pozvolnou titraci jsem nezaznamenala obtíže spojené s nasazením pregabalínu, pregabalin byl také dobře snášen. Přestože jsem nezaznamenala toxickou hladinu klozapinu při jeho měření, lze vzhledem k individuálním farmakokinetickým parametrům doporučit monitoraci klozapinu v séru vzhledem k nepředvídanému vzájemnému ovlivnění (9).

## LITERATURA

1. Bankovská Motlová L, Španiel F. Schizofrenie Jak předejít relapsu aneb terapie pro 21. století. Praha: Mladá fronta 2017: 15 s.
2. Howells FM, Kingdon DG, Baldwin DS. Current and potential

pharmacological and psychosocial interventions for anxiety symptoms and disorders in patients with schizophrenia Hum Psychopharmacol. 2017 Sep;32(5). doi: 10.1002/hup.2628. Epub

2017 Aug 15. Review.

3. Vrbová K, Prasko J, et al. Schizofrenie a úzkostné poruchy. Postgraduální medicína 2014; 6: 80–85 A randomized, dostup-

ný z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/schizofrenie-a-uzkostne-poruchy-475780>

4. Schjerning, O, et al., Pregabalin for anxiety in patients with schizophrenia – double-blind placebo-controlled study, Schizophr. Res. (2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.01>
5. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Polypharmacy in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2010; 23: 103–111.
6. SPC Lyrica. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
7. Bech P. Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis

of four placebo- controlled trials. Pharmacopsychiatry 2007; 40: 163–168.

8. Gahr M, Schmid MM, Schoenfeldt-Leuona C. Pregabalin-associated elevation of clozapine serum levels. Pharmacopsychiatry 2012; 45: 297–299.
9. Englisch S, Alm B, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Pregabalin-associated increase of clozapine serum levels. J Clin Psychopharmacol 2012 Feb;32(1):127. doi: 10.1097/JCP.0b013e31823f6540.
10. Schjerning O, Lykkegaard S, Damkjaer P, Nielsen J. Possible drug-drug Interaction Between Pregabalin and Clozapine in

Patient with Schizophrenia: Clinical Perspectives dostupný z: DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1390468>

11. Olaizola I, Ellger T, Young P, et al. Pregabalin-associated acute psychosis and epileptiform EEG-changes Seizure. 2006 Apr;15(3): 208–210. Epub 2006 Mar 10.
12. Englisch S, Eer A, Enning F, et al. Augmentation With Pregabalin in Schizophrenia J Clin Psychopharmacol 2010; 30: 437–440 doi: 10.1097/JCP.0b013e3181e5c095
13. Hýža M. Pregabalin v léčbě generalizované úzkostné poruchy. Psychiatr. praxi 2017; 18(2): 78–80.