

Léčba generalizované úzkostné poruchy pomocí pregabalínu

MUDr. Miroslav Hajda, MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D., prof. MUDr. Ján Praško Pavlov, CSc.

Klinika psychiatrie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

Generalizovaná úzkostná porucha je častá, trpí jí kolem 8 % populace. Jedná se o poruchu, která je často poddiagnostikovaná, buď není vůbec zjištěna a potíže jsou pokládány za běžné obavy a starosti, nebo je mylně diagnostikována jinak, nejčastěji s nálepkou smíšené úzkostně depresivní poruchy nebo poruchy přizpůsobení. Stejně jako je často minuta správná diagnóza, je často prováděna nesprávná léčba. Pacienti sami často vyhledávají péči jiných lékařů než psychiatrů, tím také unikají pozornosti a správné léčbě. Často volí „samoléčbu“, která však neřídka zahrnuje užívání návykových látek. V následujícím textu prezentujeme kazuistiku pacientky trpící generalizovanou úzkostnou poruchou s komorbidní somatoformní poruchou a závislostí na zolpidemu, která po předchozí rezistenci na antidepresiva reagovala zlepšením po podávání pregabalínu a postupném vysazování zolpidemu.

Klíčová slova: GAD, úzkost, somatoformní porucha, závislost na zolpidemu, pregabalin

Treatment of generalized anxiety disorder by using of pregabalin

Generalized anxiety disorder is a quite common psychiatric disorder, affecting approximately 8 % of the population. The disorder is often under diagnosed, due to its lower detection as the difficulties are often mistaken for a normal fears and worries, or it is misdiagnosed – most often as a mixed anxiety and depressive disorder or an adaptation disorder. As the correct diagnosis is often omitted, the treatment is often incorrect as well. Patients tend to seek help of other physicians rather than psychiatrists, therefore they are undiagnosed and do not receive an adequate treatment. This specific group of patients not infrequently chooses a different ways of „self- treatment“, leading to abuse of addictive substances. The following article presents a case report of a patient who suffers from generalized anxiety disorder with comorbid somatoform disorder and zolpideme abuse. She had been treated by antidepressants without any effect, now showing a good response to pregabalin and slow gradual reduction of zolpideme.

Key words: GAD, anxiety, somatoform disorder, zolpideme addiction, pregabalin

Úvod

Generalizovaná úzkostná porucha (general anxiety disorder; GAD) patří mezi nejčastější úzkostné poruchy v primární péči s bodovou prevalencí kolem 8 % (1). Jde o chronickou poruchu s excesivními obavami a starostmi, fluktuující úzkostí a vegetativními příznaky (MKN-10 1996). GAD narušuje fungování v životě ve stejné míře jako depresivní porucha (2). Léčba GAD může být vedena farmakoterapeuticky, psychoterapeuticky nebo obojím přístupem, přičemž většinou je nutné dlouhodobé terapeutické vedení (3, 4). Vzhledem k potřebě dlouhodobé léčby jsou v posledních letech pokládána za první volbu antidepresiva, zejména paroxetin (5), sertralín (6), venlafaxin (7) a escitalopram (8). V menší studii byl také ověřen efekt trazodonu (9), nefazodonu (10) a v otevřené studii i mirtazapinu (11). Jejich nevýhodou proti benzodiazepinům je pozdější nástup efektu, často zvýšení anxiety na počátku podávání, nauzea, insomnie a sexuální dysfunkce jako nežádoucí účinek (4). Z psychoterapeutických přístupů je doporučována kognitivně-behaviorální terapie (12).

GAD a pregabalin

Pregabalin je chemický analog neurotransmiteru kyseliny gama-amino-máselné (GABA).

Mechanismus účinku pregabalínu je odlišný od léků, které jsou dnes používány v léčbě generalizované úzkostné poruchy. Vyznačuje se afinitou k podjednotce $\alpha_2\text{-}\delta$ napětově řízeného kalciového kanálu v parenchymu centrálního nervového systému a moduluje influx kalcia v terminálním neuronu (13). Silná vazba na tomto místě vede k antikonvulzivnímu, anxiolytickému a analgetickému efektu na podkladě sníženého uvolňování několika neurotransmiterů – včetně glutamátu, noradrenalinu a substance P. Výhodami pregabalínu je lineární zvýšení účinnosti při zvýšení dávky, neváže se na plazmatické bílkoviny, má minimum lékových interakcí a nežádoucích účinků a jeho dávku není třeba titrovat (14).

Dle SPC v České republice je pregabalin indikován k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti u dospělých. V epileptologii je indikován jako přídatná léčba u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. V psychiatrii známe jeho uplatnění při léčbě generalizované úzkostné poruchy u dospělých (12).

Krátkodobá účinnost (4–6 týdnů) pregabalínu v léčbě generalizované úzkostné poruchy byla zkoumána v 6 randomizovaných, dvojitě slepých, aktivním komparátorem nebo placebem kontrolovaných, multicentrických studiích,

do kterých bylo zařazeno celkem 2 050 pacientů (15–19). Dlouhodobá účinnost léku v prevenci relapsu byla také zkoumána ve 26týdenní, placebem kontrolované studii (20).

Pregabalin se ukázal být také účinný a bezpečný v léčbě GAD jako komorbidní poruchy u pacientů s epilepsií (21). Existují již i první práce svědčící o jeho účinnosti v léčbě sociální fobie (22) a posttraumatické stresové poruchy (23). Publikována byla i série 11 kazuistických článků (24), která mluví o pregabalínu jako o účinné augmentační strategii v léčbě schizofrenie. Podle autorů vedlo užívání pregabalínu ke snížení nebo plnému vysazení benzodiazepinů a u některých pacientů bylo po poklesu úzkosti možné snížit i dávku antipsychotik. Aktuálně tedy máme dostatek důkazu pro to, že pregabalin je efektivní v léčbě generalizované úzkostné poruchy. Jeho účinnost je srovnatelná s účinností sertralínu (25). Velkým rozdílem oproti SSRI je kratší doba nástupu účinku. Efekt se objevuje již v prvním týdnu užívání pregabalínu (25). Dále se pregabalin ukázal být účinnou augmentační strategií u pacientů s GAD, kteří dříve nedostatečně odpověděli na léčbu SSRI (26, 27). Také výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný se sertralínem (25). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří

závrat (28). Pregabalin je spojen s velmi malým rizikem rozvoje závislosti a při pomalém vysazování, řádově během 1 týdne, je jeho vysazení obvykle bez příznaků z vysazení (29).

Kromě protiúzkostného efektu měl mimo jiné u pacientů s GAD pregabalin i pozitivní vliv na kvalitu spánku (30). Jeho efekt se projevil zejména ve schopnosti prodloužení spánkové fáze. Tato jeho vlastnost pravděpodobně vychází z jeho antikonvulzivního, analgetického a anxiolytického potenciálu (31). Jak již bylo zmíněno, v léčbě generalizované úzkosti jsou první pozitivní účinky na úzkostnou symptomatiku popisovány již za týden od nasazení léčby. Anxiolytická dávka pregabalinu byla zkoumána v dávkách do 450 až 600 mg za den (22). To dle výsledků jiných studií odpovídá na Hamiltonově škále úzkosti účinku 6 mg lorazepamu (32). Také se v dávkách od 450 do 600 mg ukázal být účinný v léčbě sociální fobie (22).

Pregabalin by mohl být potencionálně využit při dlouhodobé léčbě pacientů se závislostí na benzodiazepinech. Pregabalin by mohl mít zmírňující vliv na odvykácí příznaky z vysazení BZD. Ovšem tato hypotéza nebyla doposud důkladně prozkoumána (33).

Příběh

Pacientka vyrůstala jako mladší dítě ze dvou sourozenců. Rodinné prostředí bylo disharmonické. Otec, který zemřel na následky abúzu alkoholu před 10 lety, byl „nervák“. Matka se léčí pro úzkostnou poruchu. Hádky rodičů byly v dětství pacientky doma na denním pořádku. V době, kdy chodila na základní školu, musela opakovaně pro bolesti břicha opustit vyučování. Sama to dává do souvislosti s napětím v rodině. Přes složitou situaci v rodině se dobře učila a školou procházela s výborným prospěchem po celou dobu studia, včetně vysoké školy. Během zkouškových období, vždy s narůstajícím stresem se objevovala bolest žaludku podobná jako v dětství. Často zvracela, mívala problémy se spánkem. Nausea se objevovala často ráno. Vždy krátce před zkouškami byla bolest téměř nesnesitelná, omezovala ji ve fungování, vždy však s ústupem stresu po zkouškách odezněla. Protože spojovala svoje potíže se stresem ve škole, nenapadlo ji vyhledat odbornou pomoc.

Krátce po promoci na vysoké škole, v době nástupu do prvního zaměstnání, kdy zároveň změnila bydliště, došlo k zesílení bolestí. Přidaly se k tomu nadměrné úzkosti a obavy, které se týkaly mnoha aspektů života. Tyto obavy ji začaly postupně omezovat v různých oblastech. Problémem se stalo zejména společné

stolování u oběda v práci nebo pracovní večeře. Začala se postupně společnému stolování vyhýbat. I když vztahy v práci pokládala za dobré, o své první zaměstnání přišla. Sama toto připisuje zejména častému vyhýbání se společným aktivitám, které jsou pro její povolání nezbytné. Ve stejné době se rozešla se svým dlouholetým partnerem. Potíže se zhoršily a to bylo podnětem pro vyhledání lékařské pomoci.

Podstoupila řadu laboratorních vyšetření a gastrokopii, ale žádná lékařská vyšetření nepotvrdila somatický podklad přetrvávajících bolestí žaludku. Pak během dvou let navštívila tři psychiatry. V průběhu této doby užívala paroxetin, trazodon a valproát. Přes dostatečné dávkování i dobu užívání byla léčba bez efektu. V tomto období si však dokázala najít nový partnerský vztah. Po roce vztahu, již s novým manželem společně odjeli na tři měsíce do zahraničí. V té době přestala užívat léky, protože doufala, že bude mít čas si delší dobu odpočinout a potíže ustoupí. Nicméně úzkost, bolesti a obavy ze ztráty kontroly nad bolestí přetrvávaly.

Po návratu ze zahraničí se vše zaběhlo rychle do známých kolejí. Pacientka si našla nové zaměstnání ve velké firmě, které však dokázala s potížemi vykonávat jen na poloviční úvazek. Neustálé obavy z možnosti progresu stavu vedly k odkládání rozhodnutí otěhotnět. Denně prožívala řadu vegetativních potíží, které se měnily. Trpěla bušením srdce, pocením, návaly horka. Potíže se stále objevovaly ve větší míře zvláště před náročnějšími sociálními situacemi, jako byla firemní přednáška nebo společný oběd, ale přicházely i bez pro ni jasně spojitosti, například před cestou do práce.

Během další psychiatrické léčby pacientka zjistila, že výraznou úlevu prožívá po zolpidemu. Nejdříve si brala tabletu na noc, postupně však dávku zvyšovala, začala užívat hypnotikum i přes den. Později dosahovala dávky 10 tablet v průběhu dne, kdy už nebyla schopna pro malátnost a sedací opustit domov. Nadužívání zolpidemu trvalo 5 let.

Z psychofarmak užívala pacientka paroxetin v dávce 20 mg, trazodon v dávce 150 mg a valproát 500 mg denně. Stav se však po žádné z medikací ani jejich kombinaci nelepšil. Největší úlevu, ale v kombinaci s psychickým útlumem, prožívala po předávkování zolpidemem.

Pro neodeznívající bolesti žaludku, stěhované vegetativní příznaky a závislost na zolpidemu byla doporučena z psychiatrické ambulance k hospitalizaci.

Při počátku hospitalizace byla v popředí fluktuující úzkost, nespavost, přetrvávající somatoformní bolesti žaludku, trvající prakticky celý den, vegetativní příznaky, jako jsou pocení a palpitace, v emočním nastavení dominuje napětí a strach ze ztráty kontroly nad svým stavem. Pacientka si uvědomuje, že užívá nadměrné dávky zolpidemu, a chce se této závislosti zbavit, ovšem na druhé straně si neumí představit, že by mohla snášet svoje příznaky bez něj.

Léčba

Léčba byla zahájena detoxikačním pobytem na uzavřeném oddělení s režimovou léčbou. Během 3 týdnů se podařilo pozvolna za rozvoje mírného a nijak komplikovaného odvykacího stavu zcela vysadit zolpidem. Pacientka si během individuálních podpůrných pohovorů uvědomila souvislost bolestí se stresovými situacemi v životě a to, že podobné problémy se objevovaly při stresu od dětství. Rozhodla se, že po detoxikaci bude pokračovat v systematické psychoterapeutické péči. Nicméně obavy, že po propuštění z hospitalizace nezvládne svoje potíže bez hypnotika, jí stále pronásledovaly. Vzhledem k tomu, že skladba příznaků diagnosticky odpovídala generalizované úzkostné poruše, komorbidní somatoformní bolestivé poruše a závislosti na hypnotiku, byl jí nasazen již během samotné detoxifikace pregabalin, který je indikován podle doporučených postupů u GAD a není kontraindikován ani u závislosti ani u somatoformních poruch.

Pregabalin byl zvolen po racionální úvaze, která souvisela s diagnózou pacientky, lékovou anamnézou a indikacemi preparátu. Jednou z hlavních diagnóz byla GAD, u které patří pregabalin mezi léky volby.

Medikamentózní léčba na oddělení probíhala postupným navyšováním dávky pregabalinu, který po třech týdnech byl z dávky 75 mg na den zvýšen až na dávku 450 mg na den. Přechodně, pro úpornou nespavost, pacientka také užívala malé dávky chlorprothixenu. Zhruba po 4 týdnech užívání pregabalinu v dávce 450 mg denně pacientka začala subjektivně sledovat ústup příznaků. Došlo postupně ke snížení úzkosti, redukci bolesti žaludku, která jí nejvíce trápila a omezovala v životě. Po třech měsících po propuštění při pravidelné ambulantní kontrole pacientka stále abstinguje od hypnotika, dále udává podstatné zmírnění příznaků úzkosti a somatoformní bolesti oproti počátkům léčby, v neposlední řadě však dle jejich referencí došlo k nárůstu sebedůvěry a ke zvýšení sociální zdatnosti.

Diskuze

Je otázkou, co pacientce během dané léčby nejvíce pomohlo. Zda šlo o racionální podpůrné vedení, které umožnilo propojit některé souvislosti příznaků a životní zkušenosti, nebo již samotná změna prostředí při pobytu na uzavřeném oddělení s detoxifikací od hypnotika, na kterém byla pacientka závislá a které ji oddělovalo od chápání souvislosti letargií, kterou navozovalo, nebo pomohlo nasazení pregabalínu. Všechny tyto kroky se mohly na zlepšení stavu podílet různou mírou, kterou nejsme schopni změřit. Zdá se, že první zásadní etapou pro následující změny bylo samotné rozhodnutí pacientky, že se zbaví své závislosti i přesto, že nevěřila, že jiným způsobem se zbaví svých příznaků. Po tomto kroku se potkala s psychiatrem, který ji neodsuzoval pro závislost, ale pomáhal jí hledat souvislosti příznaků a životního příběhu a kterému začala důvěřovat. Další etapou bylo zbavení se závislosti s přemáháním příznaků z vysazení, které zmírňovalo podávání chlorprothixenu na noc. Významným krokem, který zdá se umožnil plynulý přechod od syndromu z vysazení hypnotika do léčby somatizačních a úzkostných příznaků, bylo nasazení a titrování pregabalínu.

Podobně jako u jiných případových studií, se pravdu, co doopravdy pomohlo a nakolik, nedozvíme a také nejsme schopni předem říci, že zlepšení stavu se dlouhodobě udrží. Nicméně příběh ukazuje, že i u chronifikovaných potíží u pacientů s komorbiditou lze prorazit začarovaný kruh ubíjejícího a beznadějného osudu.

Závěr

Příběh demonstruje jednu z možností, jak lze pomocí kombinace podpůrného psychotherapeutického vedení, umožňujícího zvýšení náhledu na příčinu potíží a jejich souvislostí, a vhodné medikace, reflektující doporučené postupy, pomoci pacientovi, který je léta rezistentní na léčbu somatoformní a úzkostné poruchy a rozvinul závislost na hypnoticích.

Literatura

1. Wittchen HU, Hoyer J. Generalized anxiety disorder: nature and course. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl. 11): 15–19.
2. Kessler RC, DuPont RL, Berglund P, Wittchen HU. Impairment in pure and comorbid generalized anxiety disorder and

major depression at 12 months in two national surveys. *Am J Psychiatry* 1999; 156(12): 1915–1923.

3. Sramek JJ, Zarotsky C, Cutler NR. Generalized anxiety disorder: treatment options. *Drugs* 2002; 62: 1635–1648.
4. Praško J, Herman E, Hovorka J. (1999). Generalizovaná úzkostná porucha. In: Seifertová D, Praško J, Hóschl C. (eds): Postupy v léčbě psychických poruch. Praha: Academia Medica Pragensis, 2004 c; 175: 192.
5. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, et al. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1997; 95(5): 444–445.
6. Keller MB, Harrison W, Fawcett JA, et al. Treatment of chronic depression with sertraline or imipramine: Preliminary blinded response rates and high rates of under-treatment in the community. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31(2): 205–212.
7. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al. Efficacy of venlafaxine extended release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *JAMA* 2000; 283: 3082–3088.
8. Pollack MH, Bose A, Zheng H. Efficacy and tolerability of escitalopram in the treatment of anxiety disorder. Presented at the 23rd Annual conference of Anxiety disorders Association of America, March 27–30, Toronto 2003.
9. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 884–895.
10. Hedges DW, Reimherr FW, Strong RE, Halls CH, Rust C. An open trial of nefazodone in adult patients with generalized anxiety disorder. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 671–676.
11. Goodnick PJ, Puig A, DeVane CL, et al. Mirtazapine in major depression with comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 446–448.
12. Plag J, Schumacher S, Ströhle A. Generalized anxiety disorder. *Nervenarzt*. 2014; 85(9): 1185–1194.
13. Ambler Z. Pregabalin v léčbě neuropatické bolesti. *Farmakoterapie* 2011; 7[Suppl.]: 49–52.
14. Bednařík J. Farmakoterapie neuropatické bolesti ve světle medicíny založené na důkazech. *Bolest* 2014; 17(2): 41–46.
15. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, Liu-Dumaw M, Carter CM, Pande AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 240–249.
16. Pande AC, Crockatt JG, Janney C, et al. Three randomized, placebo-controlled double-blind trials of pregabalin treatment of generalized anxiety disorder (GAD) (abstract no. P.3.025) *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3(suppl 1): S344.
17. Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 151–158.
18. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1022–1030.
19. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 771–782.
20. Smith W, Feltner D, Kavoussi R. Pregabalin in generalized anxiety disorder: long term efficacy and relapse prevention (abstract no. P.3.047). *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(suppl. 3): S350.
21. Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: an evidence-based approach. *Epilepsia*. 2013; 54(1): 13–18.
22. Kawalec P, Cierniak A, Pilc A, Nowak G. Pregabalin for the treatment of social anxiety disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015; 24(4): 585–594.
23. Baniyasi M, Hosseini G, Fayyazi Bordbar MR, Rezaei Ardani A, Mostafavi Toroghi H. Effect of pregabalin augmentation in treatment of patients with combat-related chronic posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Pract*. 2014; 20(6): 419–427.
24. Englisch S, Esser A, Enning F, Hohmann S, Schanz H, Zink M. Augmentation with pregabalin in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30(4): 437–440.
25. Cvjetkovic-Bosnjak M, Soldatovic-Stajic B, Babovic SS, Boskovic K, Jovicevic M. Pregabalin versus sertraline in generalized anxiety disorder. An open label study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19(11): 2120–2124.
26. Olivares JM, Álvarez E, Carrasco JL, Pérez Páramo M, López-Gómez V. Pregabalin for the treatment of patients with generalized anxiety disorder with inadequate treatment response to antidepressants and severe depressive symptoms. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015; 30(5): 265–271.
27. Álvarez E, Olivares JM, Carrasco JL, López-Gómez V, Rejas J. Clinical and economic outcomes of adjunctive therapy with pregabalin or usual care in generalized anxiety disorder patients with partial response to selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Gen Psychiatry*. 2015 Jan 22; 14(1): 2.
28. 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.
29. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2014; 28(9): 835–854.
30. Ruiz MA, Álvarez E, Carrasco JL, Olivares JM, Pérez M, Rejas J. Modeling the longitudinal latent effect of pregabalin on self-reported changes in sleep disturbances in outpatients with generalized anxiety disorder managed in routine clinical practice. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 4329–4340.
31. Roth T, Arnold LM, Garcia-Borreguero D, Resnick M, Clair AG. A review of the effects of pregabalin on sleep disturbance across multiple clinical conditions. *Sleep Med Rev*. 2014; 18(3): 261–271.
32. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders – First Revision. *World Journal of Biological Psychiatry* 2008; 9(4): 248–312.
33. Sabioni P, Bertram J, Le Foll B. Off-Label Use of Medications for Treatment of Benzodiazepine Use Disorder. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(23): 3306–3310.

Článek je převzatý z

Psychiatr. praxi 2015; 16(3): 101–104

MUDr. Miroslav Hajda

Klinika psychiatrie, LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
mirekhajda@seznam.cz