

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny
Studium Kształcenia Podyplomowego

Katarzyna Sieg

Pregabalina – przegląd informacji na temat substancji

Praca specjalizacyjna Farmacja Apteczna
mgr farm. Katarzyna Sieg

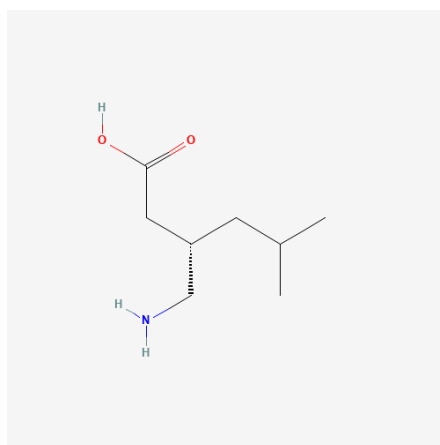
Opiekun specjalizacji
mgr farm. Agnieszka Gawin-Mikołajewicz
specjalista farmacji aptecznej

Spis treści

1 Wstęp.....	3
2 Farmakodynamika	3
3 Farmakokinetyka	4
4 Działania niepożądane.....	4
5 Wskazania	5
Lęk uogólniony	5
Ból neuropatyczny.....	6
Padaczka.....	7
Fibromialgia	8
8 Bezpieczeństwo stosowania	8
9 Podsumowanie	9
Piśmiennictwo	9

1 Wstęp

Pregabalina jest pochodną kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest głównym neuroprzekaźnikiem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym. Działa wiążąc się z wysokim powinowactwem w obrębie podjednostki $\alpha_2\delta$ z białkami zależnymi od potencjału błonowego kanałów wapniowych. Po raz pierwszy została zarejestrowana jako lek przeciwpadaczkowy (terapia w napadach częściowych u dorosłych).



Rysunek 1 Pregabalina struktura chemiczna

Zalicza się ją do gabapentynoidów, do których należy też gabapentyna, a także kilka cząsteczek pozostających w fazie badań, tj. imagalina (badana w kierunku leczenia zaburzeń lękowych uogólnionych) i miogabalina (badania w bólu neuropatycznym cukrzycowym). Rozwój badań nad pregabalina doprowadził do jej rejestracji także w innych niż padaczka wskazaniach, takich jak ból neuropatyczny oraz uogólnione zaburzenia lękowe [1,2].

2 Farmakodynamika

Pregabalina, mimo strukturalnego podobieństwa do GABA, nie wiąże się jednak z receptorami GABA A i B, nie działa w układzie GABA-ergicznym. Zamiast tego łączy się z podjednostką $\alpha_2\delta$ białka G kanału wapniowego regulowanego napięciem (Voltage Gated Calcium Channel, VGCC). Związanie się pregabaliny z tą podjednostką ma miejsce na neuronach presynaptycznych i redukuje zależny od potencjału napływ wapnia przez kanały wapniowe do komórki. W konsekwencji zmniejsza uwalnianie do szczeliny synaptycznej neurotransmiterów pobudzających z zakończenia nerwowego, włączając w to kwas glutaminowy

i neuroprzekaźniki monoaminoergiczne (np. noradrenalinę).

Miejsca wiążące pregabalinę są zlokalizowane w wielu obszarach mózgu, między innymi korze, opuszce węchowej, podwzgórzu, jądrze migdałowatym, hipokampie, mózdzku i rdzeniu kręgowym. W tych obszarach mózgu pregabalina wiąże się z podjednostkami kanału wapniowego w obwodach, których aktywność leży u podłoża objawów i zachowań związanych z lękiem. To działanie hamujące pregabaliny przeciwdziała stanowi nadmiernego wzbudzenia neuronów [5]. Do działania przeciwlękowego przyczynia się również wcześniej wspomniany wpływ pregabaliny na zmniejszenie uwalniania neuroprzekaźników pobudzających.

Z pewnością leki wpływające na VGCC zmniejszają stopień sensytyzacji ośrodkowej i tym samym nasilenie bólu, hiperalgezji i alodynii u chorych z bólem neuropatycznym [11].

3 Farmakokinetyka

Pregabalina jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, osiąga maksymalne stężenia w osoczu w ciągu 1 godziny po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych. Łatwo przechodzi przez barierę krew-mózg. Wykazuje zależną od dawki, liniową farmakokinetykę oraz biodostępność > 90%. Metabolizm wątrobowy nie ma istotnego wpływu na ilość leku, jaki ulegnie wchłonięciu, co za tym idzie, nie ma potrzeby modyfikacji dawek u osób cierpiących na choroby wątroby. Uwagi wymagają zaś pacjenci z chorobami nerek, ponieważ pregabalina jest wydalana w formie niezmienionej głównie przez nerki. U osób z zaburzoną ich funkcją jej klirens ulegnie zmniejszeniu, co wymaga dostosowania dawek, aby zapobiec toksycznemu działaniu leku [3].

Lek w niewielkim stopniu wiąże się z białkami, dzięki czemu nie wchodzi w istotne interakcje z innymi lekami. Nie obserwowano interakcji z lekami przeciwpadaczkowymi jak fenytoina, karbamazepina, kwas walproinowy, ale może nasilać działanie lorazepamu, oksykodonu, etanolu [4,5].

Spożycie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania pregabaliny, natomiast podawanie jej wraz z pokarmem nie ma klinicznie istotnego wpływu na stopień wchłaniania leku.

4 Działania niepożądane

Najczęściej występujące działania niepożądane to zawroty głowy oraz senność. Objawy

te niosą ze sobą większe ryzyko upadków, co jest szczególnie niebezpieczne dla osób starszych. Inne efekty uboczne to suchość w ustach, osłabienie, niewyraźne widzenie, ataksja, obrzęki obwodowe i przyrost masy ciała. Wszystkie one są zwykle łagodne lub umiarkowane [6].

W badaniach krótkoterminowych leczenie pregabalina nie wiązało się z klinicznie istotnymi zespołami odstawiennymi, ale nagłe przerwanie stosowania leku może powodować bezsenność, nudności, ból głowy lub biegunkę i zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez co najmniej jeden tydzień [7]. W przypadku utrzymującego się niewyraźnego widzenia można rozważyć badanie pola widzenia i badanie dna oka, a pacjentom zaleca się zgłaszanie niewyjaśnionych bólów mięśni, szczególnie, jeśli towarzyszą im złe samopoczucie i gorączka.

5 Wskazania

Lęk uogólniony

Zaburzenia lękowe występują prawdopodobnie u kilkunastu procent osób z populacji ogólnej (precyzyjne oszacowanie nie jest oczywiście możliwe, ponieważ w wielu przypadkach zaburzenia nie zostają prawidłowo zidentyfikowane i nie są właściwie leczone). Standardowe leczenie zaburzeń lękowych obejmuje psychoterapię, przy czym najczęściej konieczna jest też farmakoterapia [8]. Pregabalina pozwala na zastąpienie w farmakoterapii GAD (generalized anxiety disorder) środków przeciwdepresyjnych (SSRI, SNRI inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny) oraz benzodiazepin. Tym pierwszym zarzuca się opóźniony początek działania i ograniczoną skuteczność w lęku uogólnionym, natomiast skuteczność drugich maleje z czasem, a stosowanie wiąże się z istotnym ryzykiem uzależnienia [9].

Istotną zaletą stosowania pregabaliny w GAD jest jej stosunkowo szybki, w porównaniu do SSRI i SNRI, początek działania wynoszący poniżej 1 tygodnia, a także szeroki zakres skuteczności zarówno wobec objawów psychicznych lęku jak i somatycznych [5]. Badania wykazały, że skuteczność pregabaliny nie zmniejsza się w przypadku, gdy GAD towarzyszą: zaburzenia snu, objawy subdepresji czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Przeciwnie, lek koryguje te dodatkowe objawy. Efekt wczesnej poprawy utrzymuje się w trakcie dalszego leczenia [9]. Wyniki dotychczasowych badań sprawiły, że Światowa Federacja Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (WFSBP) w 2012 roku uznała pregabalina za lek pierwszego rzutu w terapii GAD.

Wysoka skuteczność pregabaliny została potwierdzona także w przypadku lęku z objawami

depresyjnymi [8,10]. To istotne, ponieważ objawy lęku i depresji często współlistnieją w zespole lęku uogólnionego, a z czasem, po latach, jedne objawy (lęk) są coraz bardziej zastępowane drugimi (depresja). Pregabalina wykazuje działanie przeciwdepresyjne już przy dawkowaniu 150 mg/dobę, ale najwyższa skuteczność jest osiągana przy 300–450 mg/dobę [9].

Ból neuropatyczny

Zgodnie z definicją IASP (International Association for the Study of Pain), ból neuropatyczny to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego. To rodzaj bólu patologicznego, który jest oporny na proste analgetyki nieopiodowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ, paracetamol, metamizol), zwykle ma przewlekły charakter. Jego najczęstszą przyczynę stanowią cukrzyca i przebyty półpaśiec. Uszkodzenie układu nerwowego może dotyczyć zarówno jego ośrodkowej, jak i obwodowej części. Najczęstsze zespoły obwodowe to: neuralgia popółpaścowa, bolesna neuropatia cukrzycowa, neuralgia trójdzielna, przetrwały ból pooperacyjny/pourazowy, neuropatia w przebiegu zakażenia HIV, neuropatia w przebiegu choroby nowotworowej i jej leczenia, ból po amputacji (fantomowy, ból kikuta) [11].

Ośrodkowy ból neuropatyczny to ból spowodowany chorobą lub uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. Ból ośrodkowy może rozwinąć się m.in. u pacjentów po udarze mózgu, ze stwardnieniem rozsianym czy pacjentów z uszkodzeniem rdzenia. Ból ośrodkowy charakteryzuje się ciągłym bólem, który może być palący, ściskający, kłujący, przeszywający i/lub indukowany, np. lekkim dotykiem. Leczenie bólu ośrodkowego jest często trudne i wymaga innego podejścia niż ból nocycyptywny. Ból ośrodkowy zwykle leczy się lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwdrgawkowymi i opioidami. Ból dotyka zatem dużej liczby pacjentów na całym świecie i często ma istotny wpływ na jakość życia, nastrój, sen, funkcje poznawcze, relacje społeczne itp. [6]

Metaanaliza przeprowadzona w 2019 roku zbierająca szereg badań nad skutecznością leczenia bólu neuropatycznego pregabalina wykazała, że jest to lek skuteczny zarówno w neuropatiach ośrodkowych, w tym rwy kulszowej, bólu po przebyłym udarze oraz związanych z urazami kręgosłupa, jak i obwodowych, w tym cukrzycowej neuropatii obwodowej i półpaścu [12].

Wskazanie do leczenia bólu neuropatycznego posiada również inna substancja z grupy gabapentynoidów, gabapentyna. Jednak w stosunku do pregabaliny wypada ona mniej

korzystnie. Jej farmakokinetyka jest nieliniowa, więc skuteczność przeciwbólowa nie rośnie wraz ze zwiększaniem dawki, co może utrudniać skuteczną farmakoterapię. Istnieje możliwość zamiany gabapentyny na pregabalinę, zwykle z korzyścią obejmującą zarówno wzrost skuteczności, jak i spadek liczby działań niepożądanych [9]. Warty uwagi jest fakt, że potencjał przeciwbólowy pregabaliny jest na tyle istotny klinicznie, że można zastępować nią opioidy w przebiegu leczenia analgetycznego w sytuacji oporności na leczenie opioidami [13].

Padaczka

Padaczka jest powszechną, przewlekłą chorobą neurologiczną charakteryzującą się nawracającymi, niesprowokowanymi napadami padaczkowymi. Pojedynczy lek przeciwpadaczkowy może wywołać remisję u większości zdiagnozowanych osób. Jednakże aż 30% osób chorych na padaczkę nie reaguje na monoterapię. Osoby, które nie zareagowały na co najmniej dwa leki podane w monoterapii, uważa się za „lekooporne”. U większości osób lekoopornych występują napady ogniskowe. Nawracające napady mogą obniżyć jakość życia, a także mogą prowadzić do urazów, izolacji społecznej i depresji. Pacjenci z tym schorzeniem neurologicznym stanowią istotny problem terapeutyczny, co doprowadziło do opracowania nowych leków przeciwpadaczkowych. W ciągu ostatnich dwudziestu lat wprowadzono kilka nowych leków w tej grupie, które często są lepiej tolerowane i łatwiejsze w leczeniu niż starsze, co poprawiło możliwości leczenia osób chorych na padaczkę. Jednym z nich jest pregabalina. W przypadku osób z lekooporną padaczką ogniskową pregabalina, stosowana jako leczenie uzupełniające, była znacznie skuteczniejsza niż placebo, powodując zmniejszenie napadów o 50% lub więcej i brak napadów. Wyniki wykazały skuteczność dla dawek od 150 mg/dobę do 600 mg/dobę, ze zwiększoną skutecznością przy dawkach 600 mg, chociaż występowały problemy z tolerancją przy wyższych dawkach [14]. Obecnie zalecana jest tylko w leczeniu skojarzonym z innym lekiem przeciwpadaczkowym [15].

Warto pamiętać, że w przebiegu epilepsji często występują objawy lęku i depresji, a ryzyko zachowań samobójczych jest wysokie. Pregabalinę uważa się za lek z wyboru w przypadku wystąpienia zaburzeń lękowych w przebiegu padaczki. Współwystępowanie GAD i padaczki zawsze powinno skłaniać do jej zastosowania [9]. Trzeba natomiast zachować ostrożność przy współwystępującej depresji, ponieważ pregabalina może powodować niekorzystne zmiany nastroju [16].

Fibromialgia

Fibromialgia, nazywana też idiopatycznym rozlanym zespołem bólowym lub zaburzeniami snu uniemożliwiającymi regenerację. Choroba występuje przede wszystkim u kobiet (około 90%) i dotyczy głównie wieku dorosłego, najczęściej chorują na nią люди powyżej 4, 5 dekad życia (wyjątkowo rzadko jest rozpoznawana u dzieci). Do chwili obecnej nie wykazano związku pomiędzy rozwojem choroby a rasami, grupami etnicznymi lub grupami społecznymi. Etiologia choroby jest nieznana. W patogenezie jej rozwoju bierze się pod uwagę predyspozycje genetyczne, zaburzenia snu, nieprawidłowe stężenie serotoniny, somatomedyny C, prostaglandyny E2, oraz zaburzenia osi podwzgórzowo – przysadkowo – nadnerczowej [20]. Pregabalina należy do wąskiej grupy leków mających rejestrację w tym wskazaniu, obok duloksetyny i milnacipranu. O ile jednak dwa ostatnie leki należą do antydepresantów, o tyle pregabalina daje możliwość uruchomienia alternatywnego mechanizmu farmakoterapii. Do 2016 r. przeprowadzono 5 badań randomizowanych i 2 badania kontynuowane pregabaliny w fibromialgii. Potwierdziły one skuteczność pregabaliny, możliwość poprawienia jakości snu, funkcjonowania, jakości życia i produktywności w pracy pod wpływem leczenia [9].

8 Bezpieczeństwo stosowania

Pregabalina jest lekiem wartym uwagi w leczeniu osób starszych. Często cierpią one na zaburzenia lękowe, gdzie GAD jest jednym ze wskazań do leczenia pregabalina. W 2008 ukazało się badanie oceniające bezpieczeństwo pregabaliny u osób starszych z GAD [17]. W badaniu tym uczestniczyły 273 osoby w wieku >65 lat, badanie było prowadzone metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowane placebo, a okres obserwacji wynosił 8 tygodni. Maksymalna dawka dobową pregabaliny wynosiła 600 mg, zaś średnia dawka przyjmowana przez pacjentów – 270 mg/dobę. Większość odnotowanych zdarzeń niepożądanych miała niewielkie lub umiarkowane nasilenie o ograniczonym czasie trwania (do około 2 tygodni), zwykle ich początek przypadał na pierwsze 3 tygodnie leczenia. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zawroty głowy (około 20% pacjentów), senność (13%), bóle głowy (10%) oraz nudności (9%). W obu grupach badania (pregabalina i placebo) około 10% pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Spośród siedmiu poważnych zdarzeń

niepożądanych, które wystąpiły w grupie pacjentów leczonych pregabalina, trzy zostały zaklasyfikowane jako związane z lekiem (senność, zwiększenie lęku oraz upadek, który spowodował złamanie kości ramienia). W porównaniu z placebo nie odnotowano zmian w zapisie EKG, badaniach laboratoryjnych ani istotnych zmian masy ciała.

Badanie to potwierdziło skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania pregabaliny u starszych pacjentów. Należy zwrócić uwagę, iż jest to grupa, która często stosuje wiele różnych leków, a pregabalina jest substancją, która nie wiąże się z białkami osocza, jest wydalana z organizmu w postaci niezmienionej, nie wpływa na metabolizm innych leków, przez co nie wywołuje interakcji farmakokinetycznych. Nie zmienia to jednak faktu, że istnieje ryzyko wystąpienia nadmiernej senności, zawrotów głowy oraz upadków, leczenie pregabalina u osób starszych należy więc monitorować oraz rozpoczynać od mniejszych dawek [18].

Stosowanie pregabaliny w pierwszym tryestrze ciąży może powodować ciężkie wady wrodzone u nienarodzonego dziecka. Pregabalina może przenikać przez łożysko, stąd nie należy stosować jej u kobiet w okresie ciąży, chyba że korzyści z leczenia dla matki wyraźnie przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia.

Pregabalina przenika do mleka ludzkiego. Wpływ pregabaliny na organizm noworodków/dzieci jest nieznan. Decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie pregabaliny należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki [7].

9 Podsumowanie

Pregabalina jest lekiem o szerokim spektrum zastosowania. Jest lekiem stosunkowo nowym. Poza opisanymi wyżej wskazaniem badany jest jej wpływ również w innych schorzeniach. Pozarejestryjne wskazania pregabaliny obejmują m.in. lęk społeczny, zespoły abstynencyjne po alkoholu i benzodiazepinach, zespół niespokojnych nóg oraz migreny [9].

Piśmiennictwo

1. PubChem <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5486971>
2. Sobów T.: Pregabalina w leczeniu zaburzeń lękowych i bólu neuropatycznego. Zakład

Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

3. Greenblatt Karl H., Greenblatt David J.: Gabapentin and Pregabalin for the Treatment of Anxiety Disorders. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. Volume 7, Issue 3 2018 228-232.
4. Frampton J.E.: Pregabalin; review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014 28: 835–854.
5. Murawiec S.: Pregabalina — opis przypadku w kontekście wiedzy na temat działania leku i praktyczne wskazówki stosowania. *Via Medica*, 2016 Tom 13, nr 1, 17-24.
6. Finnerup Nanna B., Jensen Troels S.: Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Dec; 3(6): 885–891.
7. Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Linefor. Charakterystyka produktu leczniczego. 22.04.2024.
8. Świącicki Ł.: Pregabalina w terapii zaburzeń lękowych. *Psychiatr Psychol. Klin.* 2015, 15 (3), p. 141–147.
9. B. Łoza. *Neuropsychiatria*. ISSN 2080-4091. MNiSW 4,0.2016 VOL. 9 (NR 3).
10. Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, Mandel F. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2008; 18(6): 422-430.
11. Kocot-Kępska M., Mańka-Matłok M. Miejsce pregabaliny i gabapentyny w leczeniu chorych z bólem neuropatycznym. *BOL* 2020; 21(3): 1–13.
12. Onakpoya IJ, Thomas ET, Lee JJ, et al. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and metaanalysis of randomised clinical trials. *BMJ Open* 2019;9:e023600.
13. Konstantinos A. Kontoangelos, Anastasios V. Kouzoupis, Panagiotis P. Ferentinos, Ioannis D. Xynos, Nikolaos V. Sipsas, and George N. Papadimitriou: Pregabalin for Opioid-Refractory Pain in a Patient with Ankylosing Spondylitis. *Case Reports in Psychiatry* Volume 2013, Article ID 912409
14. Panebianco M, Bresnahan R, Marson AG. Pregabalin add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 3. Art. No.: CD005612
15. Rejdak K., Rola R., Mazurkiewicz-Bęldzińska M., Halczuk I., Błaszczuk B., Rysz A., Ryglewicz D.: Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych — rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2016; 12 (1): 15–27
16. Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol.*

2014 Jul;10(3):175-88.

17. . Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2008;193(5):389-94
18. Wysokiński A.: Bezpieczeństwo stosowania pregabaliny. *Psychiatria, pismo dla praktyków*, wiosna 2017 52-54
19. Hayashida K, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology*. 2007 Mar;106(3):557-62. doi: 10.1097/00000542-200703000-00021. PMID: 17325515.
20. Kopański Z., Maslyak Z., Sklyarov I. Fibromialgia. *Journal of Clinical Healthcare* 1, 21-24, 2014