

Pregabalin u lečenju generalizovanog anksioznog poremećaja

Definicija

Generalizovani anksiozni poremećaj (GAP) karakteriše generalizovana i perzistentna anksioznost i zabrinutost koja je povezana sa svakodnevnim životnim okolnostima. Manifestuje se patološkom brigom, strepnjom, iščekivanjem negativnog događaja, uznemirenošću i napetošću koje osoba ne može da kontroliše. Ovakva simptomatika je prisutna mesecima i značajno utiče na kvalitet života i svakodnevno funkcionisanje.

Epidemiologija

GAP je najčešći među anksioznim poremećajima ali često ostaje neprepoznat u odnosu na druge anksiozne poremećaje tj. oko 2/3 pacijenata se ne javlja za psihijatrijsku pomoć. Bolesnici se najčešće se javljaju psihijatru tek zbog pojave psihijatrijskih komorbiditeta tipa depresivnog poremećaja.

Simptomatika

Glavna karakteristika ovog poremećaja jeste zabrinutost i to:

- Zabrinutost čak i kada se ne dešava ništa loše ili je razlog previše mali.
- Zabrinutost povodom uočene pretnje na način neproportionalan stvarnom riziku.
- Zabrinutost povodom nečega veći deo dana.
- Osoba traži od drugih razuveravanje povodom određene brige, ali i nakon toga nastavlja da brine.
- Zabrinutost koja se preusmerava sa jedne na drugu temu (zdravlje, finansijski problemi, problem posla itd.) i uglavnom je usmerena na druge (deca, roditelji, partner).

Etiologija

Etiologija ovog mentalnog poremećaja se može podvesti pod konstrukt bio-psiho-socijalnog jedinstva tj. postoje brojni činioci koji uključuju genetiku, biohemijske procese u mozgu i uticaj sredine.

Ključni biološki tj. genetski faktor je vulnerabilnost i procenjuje se da pozitivna porodična anamneza ima ulogu u povećanju verovatnoće da će osoba razviti GAP kako zbog genetske predispozicije tako i zbog tzv. "učenja po modelu". GAP se vezuje za poremećaj nivoa

određenih neurotransmitera u mozgu, kao što su serotonin, noradrenalin, GABA, glutamat, kao i povećanu aktivnost nekih delova mozga (amigdala, limbički sistem, hipotalamus, moždano stablo). Utvrđeno je da kod ovog poremećaja postoji snižena serotoniniska, povećana noradrenaliniska i snižena GABA transmisija.

Naučne studije sugerišu da su sredinski faktori značajni za razvoj i održavanje simptoma GAP-a. Istraživači su primetili da je pojava jednog ili više negativnih značajnih životnih događaja koji se pojavljuju na neočekivan način povezana sa povećanjem rizika od razvoja GAD-a (npr. porodični problemi - sukobi, zlostavljanja). Među ostalim identifikovanim faktorima sredine su separacija tokom detinjstva, nedostatak društvenih interakcija, nisko zadovoljstvo životom i oponašanje bliskih ljudi koji imaju anksiozni poremećaj.

Svakako i brojne psihološke teorije govore o nastanku GAP. Psihodinamske teorije ukazuju na važnost aktivacije potisnutih nesvesnih sećanja pod uticajem aktuelnih događaja u spoljašnjem svetu i važnost unutrašnjih konflikata nastalih unutar ličnosti usled zahteva okoline, nagonских slojeva ličnosti ili visokih očekivanja koje imamo od sebe. Kognitivno-bihevioralne teorije ukazuju da “naučeno bespomoćno ponašanje” ili negativne interpretacije događaja igraju ulogu u nastanku GAP.

Dijagnostički kriterijumi

Dijagnostički kriterijumi Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) za generalizovani anksiozni poremećaj podrazumevaju:

A.Period od najmanje šest meseci izražene napetosti, zabrinutosti i strepnje u vezi sa svakodnevnim događajima i problemima.

B.Najmanje četiri simptoma iz sledećih grupa simptoma:

- vegetativni simptomi (ubrzani rad srca, znojenje, drhtanje, sušenje usta)
- simptomi koji uključuju grudni koš i abdomen (otežano disanje, knedla u grlu, bol u grudima, mučnina)
- simptomi koji uključuju mentalno stanje (vrtoglavica, smušenost, derealizacija, strah od gubitka kontrole, strah od smrti)
- opšti simptomi (topli i hladni talasi, obamrlost, osećaj peckanja)
- simptomi napetosti: mišićna tenzija ili bolovi, nemir i nesposobnost opuštanja, osećanje napregnutosti, osećaj knedle u grlu ili teškoće gutanja
- drugi nespecifični simptomi: preterane reakcije na spoljnje draži, teškoće koncentracije zbog zabrinutosti, stalna razdražljivost, teškoće uspavlivanja zbog zabrinutosti

Simptomi mogu da se ublažavaju ili intenziviraju tokom dana ili nedelja, a naročito su izraženi u večernjim satima kada mogu izazvati nesanicu.

Poremećaj je fluktuirajućeg toka i teži da postane hroničan.

Komorbiditeti

Nije neuobičajeno za pojedince sa GAP da ispune kriterijume i za drugu psihijatrijsku dijagnozu tokom svog života. Ako se višestruki poremećaji jave istovremeno oni se nazivaju komorbidnim stanjima.

Čak 25% pacijenata razvije panični poremećaj, a najčešće komplikacije ili komorbiditeti pored paničnog poremećaja su: depresija, drugi anksiozni poremećaji, posebno nespecifikovani anksiozni poremećaj i zloupotreba ili zavisnost od psihoaktivnih supstanci (alkohol ili benzodijazepini).

Tretman generalizovanog anksioznog poremećaja

Stručni stavovi su saglasni da je najadekvatniji vid tretmana ovog poremećaja kombinacija farmakoterapije sa psihoterapijom.

Najznačajnije smernice za lečenje GAP svetskog ranga u koje ubrajamo britanske (NICE), kanadske (CANMAT) i smernice Svetske federacije za biološku psihijatriju (WFSBP) saglasno navode da su prva linija tretmana SSRI i SNRI antidepresivi dok WFSBP smernice u prvu liniju tretmana ubrajaju i pregabalin.

Pregabalin u lečenju generalizovanog anksioznog poremećaja

Pregabalin deluje inhibicijom ekscitativnog oslobađanja ekscitatornih neurotransmitera i povećava nivo GABA. Pregabalin deluje na $\alpha 2\delta$ subjedinicu voltažno zavisnih kalcijumskih kanala. Vreme do maksimalne koncentracije u plazmi je oko 1 sat a do stabilnog stanja je potrebno između 24 i 48 sati, dok je srednje poluvreme eliminacije oko 6,5 sati. Hrana ne utiče na apsorpciju ovog leka. Pregabalin se ne vezuje za proteine plazme i izlučuje se nepromenjen putem bubrega. Ne metaboliše se preko jetre i ne indukuje ili inhibira jetrene enzime kao što je CYP450. Smanjenje doze može biti neophodno kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina.

Klinička istraživanja i iskustvo su dokazali efikasnost pregabalina u lečenju pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem, kako u akutnoj fazi lečenja tako i u prevenciji relapsa.

Dokazano je da se poremećaji spavanja koji su česti kod osoba koje imaju anksiozne poremećaje brže popravljaju sa pregabalinom nego sa antidepresivima zbog sedativnih efekata ove supstance. Pored toga, poznato je da početak dejstva pregabalina nastupa brže nego kod antidepresiva.

Svoju efikasnost pregabalin je pokazao u redukciji somatskih ali i kognitivnih simptoma poremećaja što ga razlikuje od antidepresivne terapije koja značajnije deluje na psihološke simptome.

Moramo napomenuti i da je prijavljena mogućnost zloupotrebe pregabalina kod osoba koje boluju od komorbidnih bolesti zavisnosti kao i apstinencijalni sindrom sličan benzodijazepinskom kod nagle diskontinuacije leka.

Raspon doza je u opsegu od 150-600mg, podeljeno u 2 ili 3 pojedinačne doze. Početna doza je 75 - 150mg.

Zavisno od individualnog odgovora, kao i podnošljivosti leka, doza se može povećati na 300mg nakon perioda od 3 do 7 dana. Nakon perioda od još 3 do 7 dana na 450mg. Maksimalna dnevna doza je 600mg.

Najčešći neželjeni efekti pregabalina podrazumevaju vrtoglavicu, sediranost, zamućen vid, periferne edeme, amnezije i tremor, koji su prolaznog karaktera. Pregabalin potencira sedativne efekte alkohola, antihistaminika, benzodijazepina i drugih depresora CNS-a.

Pregabalin spada u grupu lekova koji se, pored lečenja GAP koriste i za lečenje epilepsije i neuropatskog bola.

Periferni i centralni neuropatski bol: koristi se za terapiju dugotrajnog bola izazvanog oštećenjem nerava. Veliki broj oboljenja može izazvati periferni neuropatski bol, kao što su dijabetes ili herpes zoster. Senzacije bola mogu se opisati kao osećaj toplote, žarenja,

pulsiranja, žigiranja, probadanja, oštrog bola, grčeva, stalnog tupog bola, mravinjanja, utrnulosti, „trnci i žmarci”. Periferni i centralni neuropatski bol može takođe biti povezan sa promenama raspoloženja, poremećajem sna, zamorom (iscrpljenošću) i može imati uticaja na fizičke i društvene aktivnosti, kao i na sveukupni kvalitet života.

Epilepsija: lek se koristi za lečenje nekih oblika epilepsije (parcijalne konvulzije sa ili bez sekundarne generalizacije) kod odraslih osoba. Lek se uzima kao dodatak postojećoj terapiji.

Literatura:

1. Horowitz MA, Kelleher M, Taylor D. Should gabapentinoids be prescribed long-term for anxiety and other mental health conditions? *Addict Behav.* 2021 Aug;119:106943. doi: 10.1016/j.addbeh.2021.106943.
2. Hong JSW, Atkinson LZ, Al-Juffali N, Awad A, Geddes JR, Tunbridge EM, Harrison PJ, Cipriani A. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol Psychiatry.* 2021 Nov 24. doi: 10.1038/s41380-021-01386-6.
3. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, Iosifescu DV. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry.* 2020 Dec 23;11:595584. doi: 10.3389/fpsyt.2020.595584.
4. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Jul;19(10):1057-1070. doi: 10.1080/14656566.2018.1491966.
5. Snee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019 Feb 23;393(10173):768-777. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31793-8.