

Farmakologický profil pregabalinu (Lyrica)

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika PKN a FZS Univerzity Pardubice

Pregabalin (Lyrica) je derivátem kyseliny gama-amino-máselné. Působí na podjednotku napětově řízeného kalciového kanálu, a tím moduluje vstup kalcia do neuronů v centrálním nervovém systému. Vyznačuje se antikonvulzivním, anxiolytickým a analgetickým efektem. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny a vylučuje se téměř nezměněn močí. Výhodou pregabalinu je lineárně se zvyšující účinek při zvyšování jeho dávky. Hlavní indikací pregabalinu je neuropatická bolest. Dalšími indikacemi jsou parciální epileptické záchvaty, generalizovaná úzkostná porucha, bolesti v zádech s neuropatickou bolestí. Pregabalin je velmi dobře snášen. Mezi nežádoucí vedlejší účinky patří závratě, somnolence, ataxie, edémy a přírůstek hmotnosti.

Klíčová slova: napětově řízené kalciové kanály, antikonvulzivní a analgetický efekt, neuropatická bolest, parciální epileptické záchvaty, závratě, edémy.

Pharmacological profile of pregabalin (Lyrica)

Pregabalin (Lyrica) is a derivative of gamma-amino-butyric acid. It acts on a subunit of a voltage-gated calcium channel, and in this way it modulates an input of calcium into neurons of the central nervous system. Pregabalin is characterized by anticonvulsive, anxiolytic and analgesic effects. Pregabalin does not bind to plasmatic proteins and nearly unchanged is excreted into urine. An advantage of pregabalin is a linearly increasing effect during increasing dosage of drug. The main indication of pregabalin is neuropathic pain. The next indications are partial epileptic seizures, generalized anxiety disorder, lower back pain associated with neuropathic pain. Pregabalin is very well tolerated. Among undesirable adverse events there are dizziness, somnolence, ataxia, oedemas, weight increase.

Key words: voltage gated calcium channels, anticonvulsive and analgesic effects, neuropathic pain, partial epileptic seizures, dizziness, oedemas.

Neurol. praxi 2014; 15(6): 350–354

Farmakologie

Farmakologická skupina: jiná antiepileptika.
Kód ATC: N03AX16

Pregabalin (Lyrica) je chemický analog neurotransmiteru kyseliny gama-amino-máselné (GABA). Má velkou afinitu k podjednotce $\alpha 2\text{-}\delta$ napětově řízeného kalciového kanálu v parenchymu centrálního nervového systému a moduluje influx kalcia v terminálním neuronu (Ambler, 2011). Jedná se o P/Q typ kalciových kanálů. Silná vazba v tomto místě vede k antikonvulzivnímu, anxiolytickému a analgetickému efektu, a to na podkladě snížení uvolňování několika neurotransmiterů – včetně glutamátu, noradrenalinu a substance P. Při srovnání pregabalinu s gabapentinem – starším modifikátorem napětově řízeného kalciového kanálu s působením na stejnou podjednotku $\alpha 2\text{-}\delta$ – pak se účinek pregabalinu lineárně zvyšuje s dávkou léku a neváže se na plazmatické bílkoviny. Proto má i příznivější profil nežádoucích účinků i riziko interakcí. Dávku není třeba titrovat (Bednařík, 2014). V mnoha zemích je pregabalin povolen jako přídatná léčba dospělých nemocných s parciálními záchvaty (Wiffen et al., 2013), jako monoterapie generalizované anxiózní poruchy a pro širokou škálu neuropatické bolesti včetně bolestivé diabetické neuropatie, postherpetické neuralgie a pro fibromyalgii (Shoji et al., 2011).

Pregabalin je absorbován s biologickou dostupností větší než 90 % a eliminován z krve renální exkrecí v nezměněné formě. Neváže se na bílkoviny plazmy, nemetabolizuje se v játrech a v nezměněné formě je téměř výlučně vylučován ledvinami. Farmakokinetické studie u osob s různým stupněm postižení renálních funkcí prokazovaly, že clearance pregabalinu je v korelaci s clearancí kreatininu. Ke stejnému závěru došel Bockbrader et al., který sledoval farmakokinetiku pregabalinu u nemocných s refrakterními parciálními záchvaty a u nemocných s neuropatickou bolestí. Je tedy velmi důležité stanovit přesný vztah mezi clearancí pregabalinu a clearancí kreatininu pro stanovení terapie u daného jedince.

Preklinické údaje

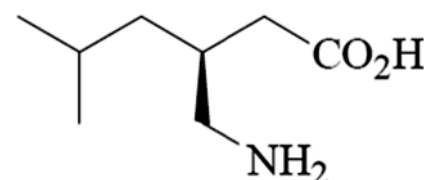
Analgetický efekt na neuropatickou bolest byl prokázán u potkanů s ligací spinálních nervů s následnou up-regulací kalciových kanálů ve spinálních gangliích. Up-regulace kalciových kanálů ve spinálních gangliích byla prokázána po experimentálním zhmoždění n. ischiadicus, ale již nikoliv po rizotomii. Pregabalin rovněž potlačuje ektopickou aktivitu po ligaci sedacích nervů (Kumar et al., 2010). U transgenických myší s over-expresí podjednotky $\alpha 2\text{-}\delta 1$ Ca^{2+} kanálů s následnou zvýšenou frekvencí miniaturních excitačních post-

-synaptických proudů a klinicky s allodynii a zvýšenou odpovědí na kožní senzitivní stimulaci pak dlouhodobé podávání pregabalinu inhibuje tyto neurofyziologické mechanismy i klinické projevy. U experimentálních modelů neuropatické bolesti pregabalin podaný celkově i intratekálně redukuje neuropatickou bolest, a to u různých modelů neuropatické bolesti i různého testování nocicepce. Pregabalin snižuje uvolnění glutamátu v mozku či v míše. Kumar et al. prokázali, že pregabalin redukuje excitační aminokyseliny v oblasti zadních míšních rohů, které bylo odpovědí na formalinem indukovanou nociceptivní bolest u potkanů. Pregabalin snižuje symptomy neuropatické bolesti tím, že inhibuje uvolnění glutamátu v míše.

Klinické údaje

Terapeutické indikace dle SPC v České republice: bolestivá diabetická polyneuropatie,

Obrázek 1. Molekula pregabalinu (S)-3-(amino-metyl)-5-methylhexanová kyselina (Ambler, 2013)



Tabulka 1. Farmakokinetický profil pregabalínu (Ambler, 2013)

Vlastnost	Parametr	Význam v klinice
Absorpce	t-max < 1 hodina	Rychlé dosažení účinných koncentrací v plazmě
Biologická dostupnost	Větší bez účinku jídla	V dávkovacím rozsahu stálá, při podání s jídlem i bez něho
Farmakokinetika (150–600 mg/den)	Lineárně úměrná	Klinická odpověď je podmíněna velikostí dávky
Plazmatický poločas	6,3 hodiny	Dávkování 2 × denně (možné i 3 × denně)
Ustálený stav	24–8 hodin	Potenciálně rychlá úprava dávky
Vazba na proteiny	Není	Není ztráta léku navázáním na proteiny
Metabolizace	Zcela minimálně (< 2%)	Není účinek na játra
Renální exkrece	98 % nezměněno	Úprava dávkování při renální insuficienci

Tabulka 2. Stavy s výskytem neuropatické bolesti

Hlavní kategorie neuropatií	Subkategorie
Autoimunitní	Syndrom Guillain-Barré, celiakie, CIDP, distální získaná demyelinizační senzitivní-DADS, Sjögren
Diabetické	Distální symetrická polyneuropatie, radikulopatie, radikuloplexopatie
Kryptogenní	Kryptogenní senzitivní neuropatie
Hereditární	Choroba Charcot-Marie-Tooth, hereditární neuropatie se vznikem tlakových paréz
Infekční/ toxické	Hepatitis C, HIV, postherpetická neuralgie, toxická při léčbě nádorů chemoterapeutiky
Různé – provázené bolestí	Neuropatie kriticky nemocných, akutní brachiální či lumbosakrální plexopatie, mitochondriální poruchy
Úžínové syndromy	Syndrom karpálního tunelu, meralgia paresthetica, neuralgie trigemini, torakální neuropatie
Nutriční	Postgastrektomický syndrom, defekt B12

Tabulka 3. Nežádoucí účinky pregabalínu

Typ nežádoucích vedlejších účinků (% výskytu)	Jednotlivé poruchy a potíže
Neurologické (14)	Sedace, závratě, neostré vidění, noční můry, insomnie, parestzie, bolesti hlavy, diplopie, poruchy řeči, ataxie
Gastrointestinální (4)	Nauzea, zvracení, krvácení z GI traktu, ztráta chuti, zácpa, bolesti v krku, suchost v ústech
Endokrinní (16)	Nárůst hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, únava, vypadávání vlasů
Psychiatrické (1)	Kolísání nálady, dráždivost, deprese, zvýšená povídavost, euforie, astenie
Autonomní (3)	Edém nohou či rukou, hyperhidróza
Muskuloskeletální (4)	Ztuhlost svalů, napětí žvýkaček, tuhost hrudníku, bolesti v zádech
Urogenitální (0,5)	Sexuální dysfunkce, retence moči

postherpetická neuralgie, neuropatická bolest periferní i centrální (Zhang et al., 2014). V epileptologii se používá jako přídatný lék u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. V psychiatrii je pregabalin indikován pro generalizovanou úzkostnou poruchu. V současné době je indikační omezení hrazení pregabalínu. Může se předepsat u nemocných s bolestivou diabetickou neuropatií, u kterých již byly vyzkoušeny léky proti neuropatické bolesti, které však nevedly k významnější úlevě.

Určitý efekt má na fibromyalgický syndrom, spasticitu, syndrom neklidných nohou

a v posledních letech se rovněž zdůrazňuje výrazný vliv na neuropatickou složku bolesti v zádech (Wiffen et al., 2013). Tyto indikace však jsou mimo indikační seznam platný v České republice.

Dávkování: vzhledem k příznivému farmakokinetickému profilu je možno pregabalin podávat 2 krát (75–300 mg) denně, je však povoleno podání 3 krát denně (75–200 mg). Maximální denní dávka je 600 mg. Lék se podává perorálně, a to ve formě tvrdých tobolek. Je možno jej podávat s jídlem i bez jídla.

Ukončení léčby (vysazení) pregabalínem má být postupné a to v průběhu jednoho týdne.

V indikaci neuropatická bolest je obvyklá úvodní dávka 2 × 75 mg. V průběhu několika dnů je možno dosáhnout denní dávky (300–600 mg/den).

Bezpečnost a účinnost pregabalínu u pediatrických pacientů do 12 let a u dospívajících nebyla stanovena. Proto se použití pregabalínu u dětí nedoporučuje.

Starší osoby mohou vyžadovat sníženou dávku pregabalínu vzhledem ke snížené funkci ledvin. U nemocných s poruchou funkce ledvin se dávky snižují podle clearance kreatininu. U pacientů léčených hemodialýzou je nutno po každé 4hodinové hemodialýze podat dodatečnou dávku pregabalínu.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Potenciální riziko pro člověka není známo. Těhotné ženy mohou přípravek používat, jen pokud je to opravdu nezbytné. Ženy v reprodukčním věku musí při léčbě pregabalínem používat účinnou antikoncepci. Během léčby se nedoporučuje kojit.

Je popsán velký počet nežádoucích vedlejších účinků při léčbě pregabalínem, z nichž jen velmi málo je opravdu závažných či vede k předčasnému ukončení léčby (např. sedace, otoky či váhový přírůstek). Váhový přírůstek není závislý na dávce pregabalínu (Mittal et al., 2011). Při denní dávce do 150 mg pregabalínu bylo ukončení léčby z důvodů nežádoucích účinků srovnatelné s placebem. Se zvýšením denní dávky mírně přibývají i nežádoucí účinky. Nejčastěji jsou popisovány závratě (4,2%), somnolence (3,1%), nauzea, nejistota, astenie, ataxie. Občas se vyskytují periferní edémy, zejména na dolních končetinách. Pregabalin nevyvolává inhibici cytochromu P 450 a tedy má jen minimum lékových interakcí.

Pregabalin může vyvolávat závratě a somnolenci. Proto se nemocným doporučuje, aby neřídili **motorová vozidla**, neobsluhovali stroje, ani neprováděli jiné potenciálně nebezpečné činnosti, a to až do doby, kdy zjistí, že jejich pozornost již není při užívání přípravku ovlivněna.

Kontraindikace: přecitlivlost na složky přípravku.

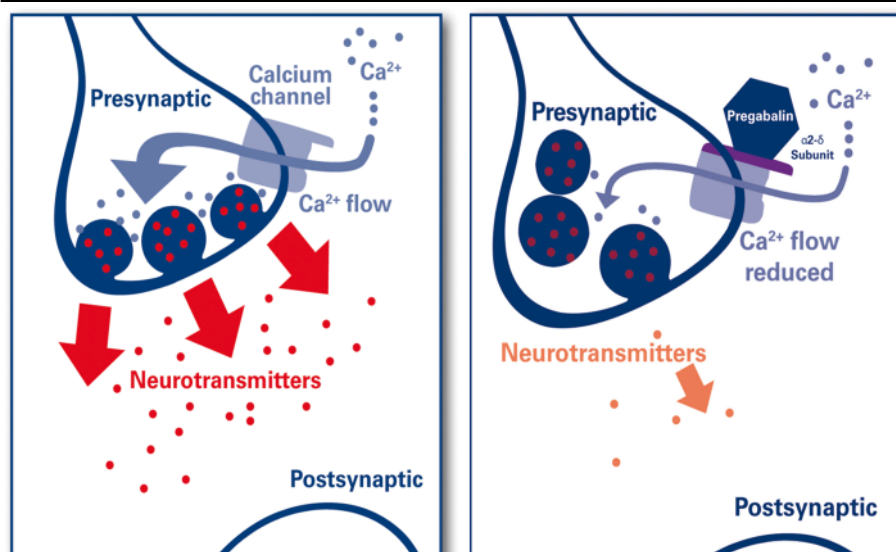
Zvláštní upozornění a opatření při podávání: nemocní se vzácnou hereditární intolerancí galaktózy, s deficitem Lapp laktázy či malabsorpce glukózy a galaktózy nemají být léčeni pregabalínem.

Diabetici se zvýšenou hmotností při léčbě pregabalínem vyžadují úpravu léčby diabetu.

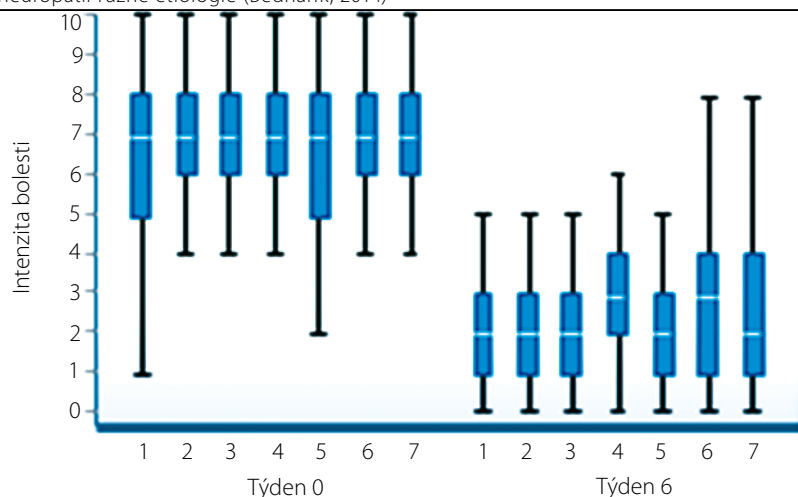
Pokud se při léčbě pregabalínem vyskytuje nauzea či útlum, pak je nutno počítat se zvýšeným výskytem pádu a poranění.

Nejsou dosud dostatečné informace o vysazením konkomitantní antiepileptické medikace, v případě že se přidáním pregabalínu dosáhlo

Obrázek 2. Pregabalin moduluje hyperexcitované neurony; působí na alfa-2-delta podjednotku napětově řízených kalciových kanálů, snižuje nadměrné uvolňování excitačních neurotransmiterů a výsledkem je analgetické, antikonvulzivní a anxiolytické působení pregabalinu

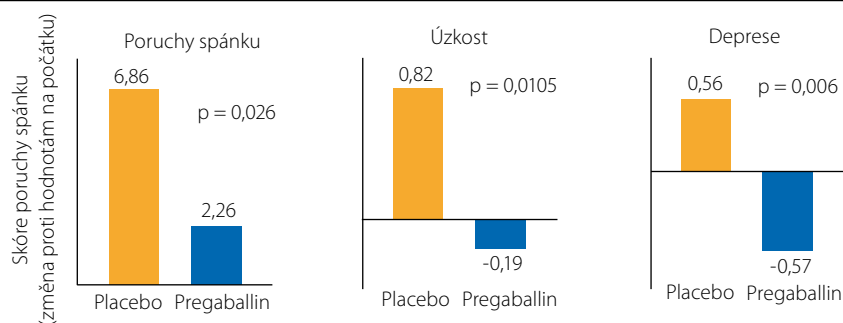


Obrázek 3. Účinnost pregabalinu na periferní neuropatickou bolest; intenzita bolesti měřená podle 11stupňové numerické stupnice; intenzita bolesti na počátku a během léčby pregabalinem u polyneuropatií různé etiologie (Bednařík, 2014)



1. diabetická polyneuropatie
2. postherpetická neuralgie
3. neuralgie trigeminu
4. polyneuropatie u zhoubných nádorů
5. alkoholická polyneuropatie
6. polyneuropatie jiné etiologie
7. bolesti zad s neuropatickou složkou

Obrázek 4. Kvalita života u nemocných s bolestí zad s neuropatickou složkou; pregabalin významně zlepšuje poruchy spánku spojené s bolestí; úzkostné a depresivní potíže byly také významně zlepšeny (Bednařík, 2014)



vymizení záchvatů, a to za účelem cílové monoterapie pregabalinem.

Po vysazení krátkodobého či dlouhodobého podávání pregabalinu se vyskytují nežádoucí

vedlejší účinky v 0,5–2,4%: insomnie, bolesti hlavy, nauzea, průjem, chřipkovité potíže, nervozita, deprese, bolesti, pocení a závratě. Pacient má být upozorněn na tyto potíže při vysazení léku, a to již při nasazení.

Při vysazení dlouhodobě podávaného pregabalinu nejsou dostatečné informace o incidenci a tíži příznaků z vysazení, a to ve vztahu k délce podávání i dávce pregabalinu.

Interakce pregabalinu

Velmi omezené lékové interakce pregabalinu byly pozorovány u fenytoinu, carbamazepinu, kyseliny valproové, lamotriginu, gabapentinu, lorazepamu a ethanolu. Nebyly pozorovány u dalších aniepileptik (topiramát, tiogabin, fenobarbital) i perorálních kontraceptiv.

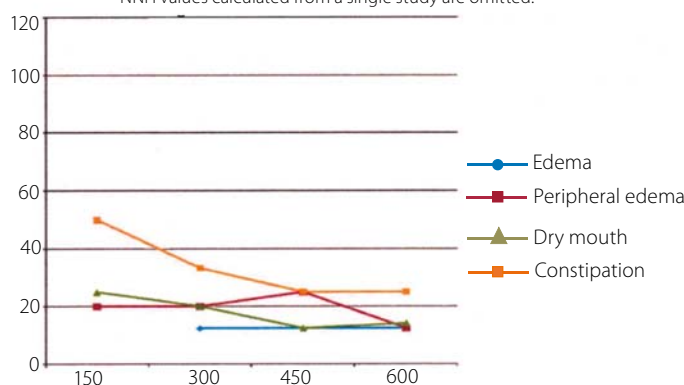
Klinická účinnost a bezpečnost

Neuropatická bolest je nejčastější indikací. Pregabalin jako monoterapie neuropatické bolesti bývá úspěšný asi u téměř 40% nemocných (Tarrio et al., 2013). Před nasazením pregabalinu byl nemocný s bolestivou diabetickou neuropatií již léčen nejméně jedním lékem cíleným na neuropatickou bolest. V kombinaci s dalším lékem či jako monoterapie je pregabalin úspěšný asi v 90%. Přitom se jedná o nejméně 30% redukcí bolesti (Tarrio et al., 2013). Ve španělské studii byly nejčastějšími léky v kombinaci s pregabalinem non-opioidní analgetika (32%) či nesteroidní antiflogistika (26%), pouze 22% bylo současně léčeno antidepresivy či opioidy. Již mírná až střední redukce neuropatické bolesti (o 30%) vede ke zvýšení kvality života (dotazník SF-36), přičemž podstatná redukce bolesti (o více než 50%) vede k výrazné úpravě kvality života. Na kvalitě života se podílí nejen ústup bolesti, ale také úprava spánku, zlepšení nálady i přímý efekt pregabalinu (Vinik et al., 2013).

V rozsáhlé **post-hoc analýze 11** klinických studií (randomizovaných, dvojité slepých, placebem kontrolovaných), celkem 2 516 nemocných, s pregabalinem v indikaci bolestivá diabetická neuropatie či postherpetická neuralgie, byl porovnáván (Semel et al., 2010) terapeutický efekt u skupiny mladších (18–64), osob ve věku 65–74 let a osob starších 75 let. Podstatný analgetický efekt (nad 30% či nad 50%) byl pozorován u všech tří skupin. Pouze u skupiny mladších měla nejnižší dávka (150 mg/den) pouze nesignifikanční efekt. V podávaných dávkách 150–600 mg/den se vyskytovaly nejčastěji tyto nežádoucí vedlejší účinky: závratě, somnolence, periferní edémy, astenie, suchost sliznice úst, přírůstek hmotnosti a infekce. Výskyt nežádoucích

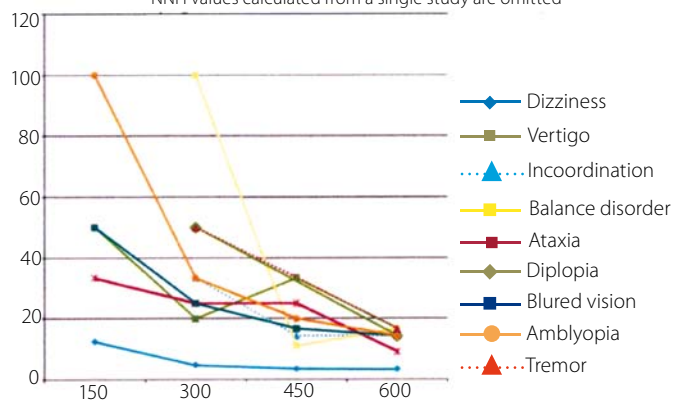
Obrázek 5. Edémy, periferní edémy, suchost v ústech, zácpa – vztah dávky, délky podávání pregabalínu vyjádřeno v NNH (number needed to harm) (Zaccara et al., 2011)

NNH values for gastro-intestinal/metabolic adverse events at different drug doses.
NNH values calculated from a single study are omitted.



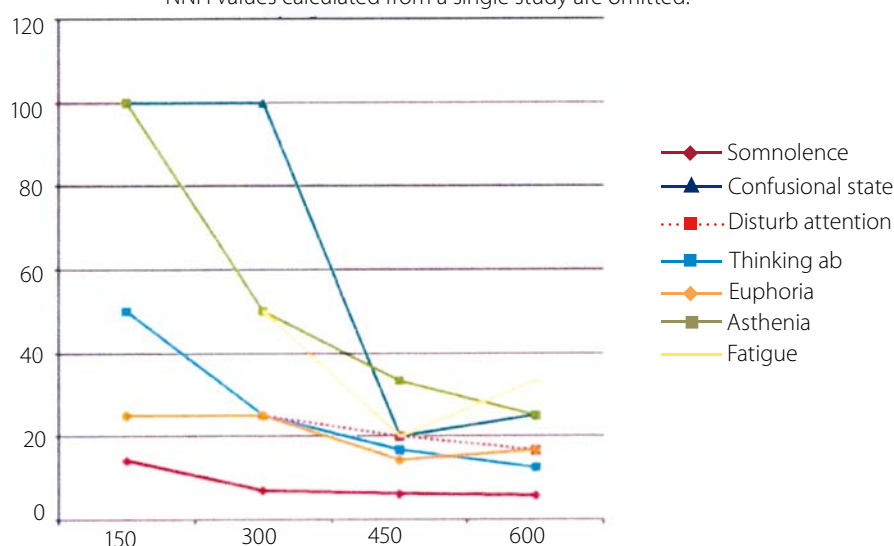
Obrázek 6. Vztah dávky a délky podávání pregabalínu na výskyt vestibulo-cerebelárních příznaků (NNH) (Zaccara et al., 2011)

NNH values for pregabalin vestibulocerebellar adverse events different drug doses.
NNH values calculated from a single study are omitted



Obrázek 7. Závislost vzniku nežádoucích mozkových příznaků na dávce a délce podávání pregabalínu (Zaccara et al., 2011)

NNH values for pregabalin CNS adverse events at different drug doses.
NNH values calculated from a single study are omitted.



vedlejších účinků se neliší mezi věkovými skupinami. Pomalá titrace pregabalínu na nejnižší účinnou dávku s redukcí neuropatické bolesti vede k omezení nežádoucích účinků u starší populace. I když je u starších osob častá terapeutická polypragmatizace, je právě chybění interakce pregabalínu s jinými léky výhodou pregabalínu v léčebné indikaci neuropatické bolesti.

V rámci Cochrany databáze bylo zhodnoceno 6 randomizovaných studií s 2009 nemocnými s **farmakorezistentní epilepsií s parciálními záchvaty**. Těmto nemocným byl nasazen pregabalin (add-on) v dávce 50 až 600 mg denně. Byl prokázán léčebný efekt dávek 150–600 mg denně (Pullman et al., 2014).

Závěr

Pregabalin se váže na podjednotku zvýšeně aktivovaných kalciových kanálů, které tlumí, a tím snižuje úroveň periferní i centrální

neuropatické bolesti. Výhodami pregabalínu je lineární zvýšení účinnosti při zvýšení dávky, neváže se na bílkoviny plazmy, má minimum lékových interakcí a nežádoucí vedlejší účinky jsou velmi mírné. Je zařazen do skupiny I. při léčbě neuropatické bolesti (Bednařík, 2014). Používá se však rovněž v epileptologii, při generalizované úzkostné poruše, u bolesti v zádech s neuropatickou složkou a i v dalších indikacích.

Literatura

1. Ambler Z. Pregabalin v léčbě neuropatické bolesti. Farmakoterapie 2011; 7[Suppl.1]: 49–52.
2. Bednařík J. Farmakoterapie neuropatické bolesti ve světové medicíně založené na důkazech. Bolest 2014; 17(2): 41–46.
3. Bockbrader HN, Burger P, Knapp L, Corrigan BW. Population pharmacokinetics of pregabalin in healthy subjects and patients with chronic pain or partial seizures. Epilepsia 2011; 52: 248–257.
4. Kumar N, Laferriere A, Zu JCS, Leavitt A, Coderre TJ. Evidence that pregabalin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. J Neurochem 2010; 113: 552–561.

5. Mittal M, Pasnoor M, Mummaneni RB, Khan S, McVey A, Saperstein D, Herbelin L, Ridings L, Wang Y, Dimachkie MM, Barohn RJ. Retrospective chart review of duloxetine and pregabalin in the treatment of painful neuropathy. Int J Neurosci 2011; 121: 521–527.
6. Pulman J, Hemming K, Marson AG. Pregabalin add-on for drug resistant partial epilepsy. Cochrane Database Syst Rev 2014; Mar12,3: CD005612.
7. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, Cheung R, Emir B. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. BMC Family Practice 2010; 11: 85–97.
8. Shoji S, Suzuki M, Tomono Y, Bockbrader HN, Matsui S. Population pharmacokinetics of pregabalin in healthy subjects and patients with post-herpetic neuralgia or diabetic peripheral neuropathy. Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 63–76.
9. Tarrio EB, Mateos RG, Bayarri EZ, Gómez VL, Párama MP. Effectiveness of pregabalin as monotherapy or combination therapy for neuropathic pain in patients unresponsive to previous treatments in a Spanish primary care setting. Clin Drug Investig 2013; 33: 633–645.
10. Vinik A, Emir B, Cheung R, Whalen E. Relationship between pain relief and improvements in patient function/quality of life in patients with painful diabetic neuropathy or postherpetic neuralgia treated with pregabalin. Clin Therapeutics 2013; 35(5): 612–623.
11. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn MP, Hamunen K, Naanpaa M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia – an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2013; Nov 11; 11: CD010567.
12. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Epilepsia 2011; 52(4): 826–836.
13. Zhang SS, Wu Z, Zhang LC, Zhang Z, Chen RP, Huang YH, Chen H. Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand 2014; Oct 19;doi 10.1111/aas.12420.

Článek doručen redakci: 3. 11. 2014

Článek přijat k publikaci: 29. 11. 2014

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika PKN

a FZS Univerzity Pardubice

Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

edvard.ehler@nemocnice-pardubice.cz

