

Úvaha o diagnostických přesazích při léčbě pregabalinem

MUDr. Pavel Dohnal

Centrum pro poruchu spánku Nemocnice České Budějovice, a.s.

Pregabalin (PGB) je léčebná látka užitná ve více situacích. Původně jako antiepileptikum je použitelná i v léčbě neuropatické bolesti. Neuropatická bolest na rozdíl od somatické vzniká díky získané hypersenzibilizaci a hyperexcitabilitě neuronů. PGB navyšuje hlavní inhibitor GABA a snižuje množství excitačních neurotransmiterů, čímž snižuje interneuronální konektivitu. Podobně je tato účinnost PGB využita i u generalizované úzkostné poruchy (GAD), kde taktéž dochází k projevům přílišné interneuronální konektivity. PGB v době spánku navyšuje množství NREM3 na úkor REM i NREM1, zabraňuje redukci intrakortikální ale i spinální inhibice, čímž snižuje k nutkání do pohybu – RLS, PLMD. Inhibice interneuronální konektivity tedy může probíhat na všech úrovních periferního i centrálního nervového systému, zahrnout sem lze epilepsii, ale i GAD, neuropatii, RLS a PLMD. Vzájemné diagnostické přesahy dobře reagují na léčbu PGB, uvažován je synergický efekt.

Klíčová slova: pregabalin, neuropatie, GAD, RLS, PLMD, interneuronální konektivita.

Deliberation about diagnostic overlaps of pregabalin treatment

Pregabalin(PGB) is a medical substance usefull in more situations. Initially was used as anticolvulsant medication, but it is used in therapy of neuropatic pain too. Neuropatic pain unlike to somatic pain arises due to gained hypersensibility and hyperexcitability of neurons. PGB increases main inhibitor GABA and decreases quantity of excitate neurotransmitters, which cause decreasing of interneuronal communication. At Generalised anxiety disorder (GAD) is used this effectiveness similarly, where also exhibitions of excessive interneuronal communication is common. PGB in sleeptime increases quantity of NREM3 and simultaneously decreses REM a NREM1, prevents reduction of intracortical, but spinal inhibition too – RLS,PLMD. Inhibition of interneuronal communication is happening at all levels of peripheral and central nervous system. We can involve Epilepsy, also GAD, neuropathy, RLS and PLMD too. Mutual diagnostic overlaps have good response to the treatment with PGB. There is considering synergic effect.

Key words: pregabalin, neurophy, GAD, RLS, PLMD, interneuronal connectivity.

Neurol. praxi 2015; 16(4): 227–230

Pokud se zamyslíme nad preparátem pregabalin, dlužno podotknout, že prvně byl tento preparát použit jako antiepileptikum. Z farmakokinetického hlediska se nalačno rychle absorbuje. Dosahuje maximální plazmatické koncentrace během jedné hodiny. Jeho biologická dostupnost je vyšší nebo rovná 90 %, snadno prostupuje hematoencefalickou bariérou. Jeho delší biologický poločas umožňuje podávání ve dvou denních dávkách. Obvyklá úvodní dávka je 2x75 mg. Jako antiepileptikum III. generace se používá zejména jako přídatná terapie k antiepileptikům první volby, preparát a jeho léčebný efekt však byl využit i v jiných oblastech medicíny. Využití jiného druhu se nabízí hned několik.

Záhy se zjistila jeho schopnost intervenovat při bolesti. Somatická nocicepční bolest, zprostředkovaná receptory bolesti, nervovými vlákny a jejich synapsemi, je dobře vnímat ve své prvoplánové roli jako jakousi dobře míněnou radu organismu, informující o tom, jaká část pohybového aparátu je ve své funkci narušena, ať už přetížením, úrazem či chorobou. Respektováním bolesti vlastně vyhovujeme této radě a příslušnou část pohybového

aparátu od pohybových aktivit šetříme a tím můžeme napomáhat restituci funkce, event. rekonvalescenci po vzniklé poruše. Situace je však odlišná u neuropatické bolesti, která vzniká díky funkční nebo strukturální lézi periferního či centrálního nervového systému. Nedochází ke stimulaci receptorů bolesti (Mac Farlane et al., 1997) a bolest neuropatická tak zcela vytrácí svou obrannou schopnost dobře míněné rady. Bolest totiž vzniká díky získané hypersenzibilizaci a hyperexcitabilitě neuronů a dochází tak k neinformativní tzv. primární hyperalgezi. K těmto dějům dochází prostřednictvím neurotransmiterů. Pregabalin potencuje aktivitu glutamát dekarboxylázy a tím zvyšuje hladinu neuronální GABA, rovněž snižuje uvolňování excitačních neurotransmiterů, jako je glutamát, noradrenalin nebo substance P (Mastík, 2008). A právě ovlivňování pochodů, zprostředkovaných těmito neurotransmitery, kterých je využito u pregabalinu jako antiepileptika, lze s úspěchem využít i při ovlivňování neuropatické bolesti. V roce 2006 proběhla v České republice rozsáhlá multicentrická neintervenční studie u více než 900 pacientů s periferní neuropatickou bolestí. Drtivou

většinou se jevila jako dostačující terapeutická dávka 2x75 mg pro dié. V této studii s výsledky léčby bylo nespokojeno jen 2,9 % respondentů. Vyšší dávky 300, 450 a 600 mg denně byly shledány účinnými u pacientů s postherpetickou neuralgií, bolestivou diabetickou neuropatií, centrální neuropatickou bolestí a fibromyalgií.

Terapeutický potenciál pregabalinu byl však též vysledován u generalizované úzkostné poruchy (GAD – generalized anxiety disorder). Tímto onemocněním trpí necelá 2 % Evropanů a asi 5 % populace USA. PGB snižuje influx Ca^{2+} do nesyntaptické části neuronu a opětně je využíváno jeho schopnosti ovlivňovat neurotransmitery, kdy tlumí excitabilitu a redukuje uvolňování excitačních neurotransmiterů jako glutamát, substance P, CGRP (Calcitonin gene-related peptide) a noradrenalin (Roth et al., 2014). Nástup účinku PGB lze vysledovat již po jednom týdnu léčby, v porovnání např. s venlafaxinem, u něhož lze pozorovat zlepšení až po druhém týdnu léčby, je tak nástup PGB jako psychofarmaka též poměrně rychlý, v jedné ze studií se léčebný efekt dostavil již během 4. dne léčby (Kasper et al., 2006). Zlepšení však je zaznamenáno ve vyšších léčebných dáv-

kách než u neuropatické bolesti, u 50 % nemocných léčených 200 mg/den, 55 % nemocných při dávce 400 mg/den, přičemž vyššího počtu remisí bylo zaznamenáno jen v dávkách 400 mg/den. Dávkování 150 mg z indikace GAD se tak jeví jako nedostačující. V dávce 450 mg PGB vyvolává pocit dobrého až příjemného účinku a náhlé přerušení takové terapie vyvolává pouze u cca 3 % léčených přechodný syndrom z vysazení, jako je nespavost, bolesti hlavy, nervozita, pocení, závratě. Délka léčby ve farmakoterapii úzkostných poruch je doporučena minimálně po dobu 12 měsíců od dosažení remise, přičemž dlouhodobá remise může nastat až po několika měsících léčby, a bylo by proto chybou PGB předčasně vysazovat.

Další léčebný efekt PGB byl prokázán v somnologii. Bylo zjištěno, že PGB je schopen navyšovat množství NREM spánku na úkor REM spánku (Roth et al., 2014). Navíc se prodlužuje NREM3, tedy hlubokový delta spánek na úkor mělké fáze spánku NREM1. Stejně tak se zlepšuje spánek tím, že se snižuje důležitý parametr hodnotící kvalitu spánku WASO (wake after sleep onset – doba, po kterou je pacient vzhůru po prvním usnutí až do definitivního probuzení) a zároveň i snižuje počet probuzení ze spánku. Důležité je si připomenout, že např. neuropatická bolest, stejně tak jako bolest při fibromyalgii, nejvíce ruší spánek průběhu mělkého NREM1 spánku.

Na spánek má PGB vliv stran projevů syndromu neklidných nohou (Allen et al., 2014; Garcia-Borreguero et al., 2010; Garcia-Borreguero et al., 2014; Roth et al., 2014) i poruchy spánku s periodickými pohyby končetinami (PLMD – periodic limb movement disorder). Lze se tak domnívat, že by se mohlo jednat o jednu nosologickou jednotku, (ačkoli tak nikde není zvažováno). Více než 85 % pacientů trpících RLS má i PLMD. RLS se vyznačuje paresteziemi a dysesteziemi nejvíce v dolních končetinách s důrazností vjemů v rámci circadiánní rytmicity. Maximum těchto prožitků je vnímáno zejména před spánkem, přes den v nuceném klidu (v letadle, divadle apod.), nejméně v 10–11 hod. dopoledne. Nutkání k pohybu je ovlivnitelné usku-tečným pohybem, ubývá naléhavosti i intenzity negativních prožitků nutkajících k pohybu po zrealizovaném pohybu, je známa kumulace „prožitku z klidu, či spíše z nepohybu“.

PLMD jsou rytmické pohyby povětšinou dolních končetin, generování tohoto pohybu se děje v CNS, ale vliv na PLMD má i afekce míšní. Pro PLMD je typická rytmicitá. Z elektrofyziologického hlediska jsou vymezena kritéria přesně popisující a určující, zda se o PLMD jedná. RLS kritéria podléhají subjektivnímu hodnocení pacienta. Lze použít tzv. SIT – suggested immobili-

zation test, neboli Test nucené imobility. Test se však provádí jen k výzkumným účelům, v klinické praxi není zaveden a nám tak zbývá pouze anamnestický údaj subjektivního hodnocení míry a četnosti nepříjemných dysestezií, pudících k pohybu. PLMD lze u některých pacientů zachytit hlavně v iniciálních stádiích onemocnění jen některou noc. Zejména v počátku onemocnění se vyskytuje PLM někdy jen několik nocí za měsíc. Jakési nahromadění „potenciální energie“ se uvolňuje v době redukce intrakortikální inhibice prostřednictvím pohybů končetin. Tato redukce inhibice nastává ve chvílích ztráty volní kontroly, tedy nejspíše ve spánku. Ztráta přesné rytmicity PLM se odehrává v době bdělosti, kdy vstupuje do hry i volní aktivita, jež mění rozhodování o nahromaděném puzení k pohybu nikoli jen podle nahromaděné „potenciální energie“, ale i v dané situaci schopnost odolávat tomuto nutkání.

Snad by tedy opravdu mohly RLS a PLMD být vnímány jako jeden fenomén, resp. PLMD jako projev RLS v době ztráty volní kontroly nad puzením k pohybu. Právě přesně rytmizovaná periodicitá PLM je tak důkazem o ztrátě volní kontroly, neboť nahromaděné puzení v dosti přesně časově daném časovém okamžiku se mění v pohyb. PLMD na rozdíl od RLS lze kvantifikovat pomocí videopolysomnografie tím, že se zjistí index PLM, event. lze ještě přesněji určitě míru destrukce kvality spánku prostřednictvím periodic limb movement arousal index (PLMAI), tedy výčtu situací, kdy díky třeba jen nepatrnému svalovému stahu, nejčastěji v musculus tibialis anterior, dojde k mikroprobuzení.

Zprvu jako léčba off label, záhy podpořena klinickými studiemi, byla prokázána léčebnost PGB i v tomto ohledu (Roth et al., 2014).

Kazuistika 1

Pacientka, 41 let, váha: 75 kg; výška: 162 cm.

8/2005 neurochirurgické vyšetření – u pacientky s galaktorhoeou nalezen mikroadenom hypofýzy vpravo. Operační léčba jen dle zvažení endokrinologa.

11/2005 neurochirurgické vyšetření – vertebrogenní potíže s bolestmi dolního L úseku intermitentně, někdy i C páteře. Dle MR C a L páteře není komprese v kanálu páteřním, není indikace k operační léčbě.

10/2012 léčena pro tromboflebitidu levé fibulární žíly.

1/2013 ukončena antikoagulační léčba.

1/2013 hospitalizace na neurologii – přijata pro prekolapsový stav, pocit horkosti v celém těle. V obj. nálezů vstupně monoparéza PHK.

UZ karotid a vert. tepen v normě, CT mozku bpn. Následující den zcela bez potíží. Stran sla-

bosti PHK udává, že již před 9 lety vyš. pro susp. pravostrannou hemiparézu (opakovaně ale MR mozku kvůli sledovanému adenomu hypofýzy bez ischem. změn), od té doby občas střídavě chvilkové slabosti HK bilat., občas parestezie aker DKK, vysloveno dle EMG podezření na neuropatii. Při dimisi bez jakýchkoli potíží. Náběry endokrinologické v normě.

3/2013 ortopedické vyšetření – vyšetřována pro bolesti v levém bérce, při zátěži bolesti bérce lokalizuje v průběhu n. peroneus a dorzálně na stehno ke kyčli a L páteř. Doporučena po MR vyš. k neurologickému vyšetření. Lýtka měkké bez otoku nebolestivé, L páteř se omezeně rozvíjí, Lasague pozitivní 70 st, susp LI sy I. sin.

3/2014 UZ žil DK tč. neprokazují novou hlu-bokou žilní trombózu ani povrchovou tromboflebitidu, není ani jiná zjevná patologie při UZ vyšetření LDK. Stp. bérce trombóze LDK s kompletní rekanalizací, léčba ukončena 02/2013.

5/2013 neurologické vyšetření – pacientka má celou řadu potíží, jež spolu mohou a nemusí souviset. Pozoruhodný je nález povšechné hyperreflexie a zvýšené idiomuskulární dráždivosti, mající až charakter naznačené quadroparality, nutno vyloučit spojitost s mikroadenomem hypofýzy (určitě kromě monitorace pomocí MR bude vhodná i monitorace perimetrem). Bolesti v zádech vzhledem k vcelku uspokojivému nálezu na MR páteře mohou souviset s hyperexcitabilitou, k tomu navíc pravděpodobně velmi těžký sy neklidných nohou, který může být sekundární k výše zmiňovaným skutečnostem. Nasazen Baclofen 10 mg, 2 hodiny před spaním 2 mg Rolpryny, vyšetření perimetru. S výsledky kontrola.

7/2013 kontrolní neurologické vyšetření – potíže se škubáním zůstaly zatím prakticky stejné, především v LDK. Užívá současně 10 mg Baclofenu a 2 mg Rolpryny. Zaměněn Baclofen 25 mg I tabl v 22 hod., Rolprynu nyní ne.

8/2013 kontrolní neurologické vyšetření – při zavedené léčbě Baclofenem došlo k ústupu hyperexcitability rr. L2S2, což přináší pozit. efekt při potížích se spánkem. K zavedené léčbě ještě přidán agonista dopaminu, avšak nikoli depotní forma, tedy Glepark 0,18 mg, dle efektu buď ponechat nebo cca po 3 týdnech při nezměněném léčebném efektu Baclofenu Glepark vysadit.

3/2015 kontrolní neurologické vyšetření – vzhledem ke ztrátě i jen částečné účinnosti postupně vysazen i Baclofen. V poslední době však zase nárůst dysestezií v levé polovině těla, špatně snáší i třeba jen dotek ponožek, v noci proto nemůže spát, buď má nepříjemné vjemy v LDK, nebo i takové spontánní škubání, bránící v usnutí. Na dnešek usnula až v půl páté. Obj. neurol.: hlava

a HN v normě, na HKK vcelku fyziol. nález, na DKK ve výdrži v Mingazzini sporně pokles LDK, o něco vyšší rr. L2/S2 vlevo, ačkoli bilat. velmi živé. Psyché bez alterací. Závěr: hemidysestezie vlevo, potíže charakteru RLS, nelze vyloučit etiologii z CNS, provedeno kontrolní MR vyš. stran s. progrese adenomu hypofýzy. Vzhledem k neúspěchu při léčbě Rolprynou a Baclofenem vyzkoušena Lyricu.

3/2015 kontrolní neurologické vyšetření – přichází ke kontrole po MR, dříve trpěla PLMS, nyní při užívání Lyricy v dávce 2x75 mg pro dié zcela bez potíží, vzhledem k dobré účinnosti již dále nenavýšujeme. dle MRI mozku nález na mozku a hypofýze je ve srovnání s minulou dokumentací z 5/2013 zcela stacionární. Stran hypofýzy i nadále dispenzarizace na endokrinologii, zda nejen tvar ale i funkce hypofýzy nevykazuje změny.

Kazuistika 2

Pacientka, 19 let, váha: 63 kg; výška: 171 cm.

10/2014 – neurologické vyšetření – z anamnézy: od svých asi 16 let trpí bolestmi hlavy, které přicházejí zpravidla bez známé vyvolávající příčiny, nikoli v době námahy, bolesti zpravidla ustupují po zaléčení Panadolem nebo Nimesilem, lbalgin nepomáhá. Kromě toho si všimla též neklidu dolních končetin v době tělesného klidu, nejvíce kolem 22. hodiny, pohyb potíže zmírní až odstraní, tyto potíže postupně narůstají, některé dny je nemá, ale někdy, zvláště po předchozí námaze (brigáda – práce servírky) se potíže objevují ve výraznější intenzitě. Vždy v klidu, vždy nutkání k pohybu, vždy zrealizovaný pohyb alespoň dočasné potíže odstraní. V posledních asi 2 letech si všimla, že je zvýšeně spavá, i když spí třeba hodně dlouho, přesto se probouzí unavená, někdy spí i přes den, stejně se cítí unavená, i teď, i když vstávala v 9,30 hod., se cítí ospalá, šla by zase klidně spát.

Obj. neurol.: topický neurol. nález v normě, rr. povšechně přim., taxe, tonus a trofita v normě, stoj a chůze v normě, krční páteř zcela volně hybná bez projevů blokády hybnosti do všech sledovaných exkurzí.

Závěr: Na bolesti hlavy i RLS, snad i hypersomnii nasazen pregabalin večer jen 75 mg, zvážíme efekt.

12/2014 videopolysomnografie: efektivita spánku 88 %, uspokojivá cykлизace spánku, relativně vyšší množství REM, ojedinělé periodické pohyby končetin.

Závěr a doporučení: o něco vyšší výskyt REM fáze, jinak prokázán fyziologický spánek.

2/2015 neurologické vyšetření – z anamnézy: přichází ke kontrole pro RLS před spaním, nasazen pregabalin, čímž došlo k výraznému zlepšení jednak nutkání dolních končetin do pohybu

v době klidu, ale i bolestí hlavy. Po ukončení léčby pregabalinem ze strany pacientky po 2 měsících léčby se vrátila obě nesnáze, ale v o něco menší míře. Bolesti a závratě mívá nejvíce v době výuky, kdy mírně předkloněná v lavici fixuje držení hlavy, čímž dochází ke zvýšenému tonu krčních paravertebrálních svalů a dostavuje se poté i bolest.

Závěr: RLS + cefalea při méně kvalitním spánku z RLS + PLMS a pravděpodobně zčásti se účastní na bolestech hlavy i vertebrogenní symptomatologie. I tato odezněla zcela po léčbě Lyricou 75 mg pro dié ve večerní dávce. Léčbu sama vysadila, objevily se znovu obě nesnáze, avšak v intenzitě o cca 50 % nižší.

Dop.: Rp. vydána na 3 měsíce opět Lyrica 75 mg pro dié.

Diskuze

Při úvahách o léčebných schopnostech pregabalinu je dobře si uvědomovat všechny možné komponenty léčebného potenciálu, pravděpodobně i ty, jež spolu při zběžném pohledu nejeví žádnou etiologickou souvislost. Z korespondence (Coleman, 2014) v New England Journal of Medicine k článku (Garcia-Borreguero, 2014) je komentováno, že častá koincidence úzkostné poruchy spolu s RLS může být matoucí, jaké symptomy jsou více redukovány. Možná však, že pregabalin nabývá navýšeného léčebného významu právě v situacích přesahu jedné nosologické jednotky do druhé či dalších. Snad by bylo lépe vnímat léčebný potenciál pregabalinu ve světle obecnějších skutečností, neboť, jak již bylo řečeno, jedná se o účinný modulátor posilující účinek GABA (inhibiční neuromediátor CNS) a snižující uvolňování excitačních neurotransmiterů. Místem hlavního efektu je ascendentní retikulární formace, kde jedním z hlavních projevů je úbytek vigility. Inhibice interneuronální konektivity však probíhá na všech úrovních, toho důkazem budiž léčebnost polyneuropatie periferního nervového systému či schopnost pregabalinu v centrálním nervovém systému omezovat konektivitu neuronů při šíření epileptického záchvatu. Je nepochybné, že řada mozkových poruch vzniká přílišnou konektivitou neuronů, či spíše nedostatečnou inhibicí jejich konektivity. Zahrnout sem lze epilepsii, ale i generalizovanou úzkostnou poruchu. Možná právě proto u úzkostné poruchy často nacházíme projev povšechné hyperreflexie.

I když se tímto pohybujeme jen v hypotetické rovině, lze se domnívat, že jednotlivé formy zdravotních poruch, tedy zde jmenované epilepsie, neuropatie, syndrom neklidných nohou spolu s poruchou spánku s periodickými pohyby končetinami, ale i generalizovaná úzkostná porucha,

snad i zhoršená schopnost upadat do hlubších NREM spánkových stadií v době, kdy je ve spánku nedostatečně inhibovaná vigilita, mají cosi společného. Představit si ji lze jako jakousi hyperexcitabilitu, jakousi obecnou chybu v daném jedinci kdekoli situovaného neuronu. Snad tedy právě pregabalin, ale určitě i jiné působky podporující inhibiční neuromediátory, je schopen působit v různých etážích nervového systému současně. Je pak pozoruhodné pokoušet se nalézt jakési diagnostické přesahy, či snad někdy i jakési mosty zřetězených jednotlivých poruch na zdraví zde uváděného druhu, kdy jedna nosologická jednotka se snaží nakročit do jiné a obě či snad někdy všechny se vzájemně umocňují. Někdy jakoby jedna forma poruchy na zdraví si zapůjčila image jiné. I když fakta získaná ze dvou zde uvedených kazuistik, kde je popisován těžko přehledný diagnostický mix, mají příliš malou výpovědní hodnotu, bylo by možno se domnívat, že by postačující léčebná hladina pregabalinu v takto specifikovaných situacích mohla být nižší, snad z důvodu jakéhosi synergického efektu.

Literatura

1. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, Knapp L, Winkelman JW. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014; 370: 621–631.
2. Coleman P. Pregabalin versus pramipexole for restless legs syndrome; *N Engl J Med* May 22, 2014; 370: 2049–2051.
3. MacFarlane BV, Wright A, O'Callaghan J, Benson HAE. Chronic neuropathic pain and its control by drugs. *Pharmacol Ther* 1997; 75: 1–19.
4. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM, Phil M, Albares J, Pascual M, Palacios JC, and Fernandez C. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin. A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* June 8, 2010; 74(23): 1897–1904.
5. Garcia-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, Becker PM, Lankford A, Chen C, Miceli J, Knapp L, Allen RP. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep* 2014; 37(4): 635–643.
6. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, Baldinetti F, Bandelow B. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind placebo controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24(2): 87–96.
7. Mastík J. Antikonvulziva v terapii bolesti – mechanismy účinku. *Neurol. prax*, 2008; 1: 39–43.
8. 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 Jun; 18(3): 261–271.
9. Švestka J. Pregabalin – nově dostupné anxiolytikum pro léčbu generalizované úzkostné poruchy; *Farmakoterapie* 2012(3).

Článek doručen redakci: 5. 5. 2015

Článek přijat k publikaci: 27. 7. 2015

MUDr. Pavel Dohnal

Centrum pro poruchy spánku
Nemocnice České Budějovice, a.s.
B. Němcové 54, 370 01 České Budějovice
dohnal@nemcb.cz

