

Zastosowanie gabapentyny (GBP) w leczeniu lęku napadowego – opis przypadku

Gabapentin (GBP) in panic disorders – case report

Bożena Śpila, Agnieszka Szumiłło

Katedra i Klinika Psychiatrii AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Masiak

Summary

Gabapentin is an anticonvulsant structurally similar to gamma – amino- butyric acid considered as the central acting GABA- analogue. It is used mostly as an antiepileptic agent. A constantly growing number of studies refer to its efficacy in the treatment of psychiatric disorders.

Aim. To audit the effectiveness of the gabapentin used as adjunctive treatment of intensified panic disorder. Material: 6 patients (5 women, 1 man, of mean age 44.2 years) treated with gabapentin in combined therapy of a mean dose 300 mg/d, lasting on average 196 days.

Method. Patients were diagnosed using research criteria based on the ICD-10 and M.I.N.I.5.0.0.

Results and conclusion. Adverse events were not observed and an addition of gabapentin into treatment brings improvement of the clinical condition. Complete amelioration was detected in 4 of the 6 patients. In one single year of observation panic disorder relapses were not observed even though there was a discontinuation of treatment. The presented case reports show a possibility of successful treatment with gabapentin in severe panic disorders.

Słowa klucze: leki przeciwpadaczkowe, gabapentyna, leczenie, lęk napadowy

Key words: anticonvulsant drugs, gabapentin, treatment, panic disorders

Profil kliniczny działania gabapentyny

Gabapentyna (GBP) należy do grupy leków przeciwdrgawkowych. Strukturalnie jest podobna do kwasu gamma-aminomasłowego i jest uważana za działający ośrodkowo analog GABA. W przeciwieństwie do GABA łatwo przenika przez barierę krew–mózg [1, 2] przy udziale układu transportu L-aminokwasów. Układ ten zapewnia szybki transport gabapentyny z jelit do krwi, następnie z krwi do przestrzeni międzykomórkowej i stąd do komórki nerwowej, ma jednak odmienny mechanizm działania niż leki wpływające na przewodnictwo gabaergiczne. Mechanizm działania GBP polega prawdopodobnie na zmianie stężenia i przemiany aminokwasów w neuronie,

regulując stężenie zarówno neuroprzebieżników pobudzających, jak i hamujących. GBP może również wywierać efekt przeciwdrgawkowy poprzez zablokowanie podjednostek zależnych od napięcia kanałów wapniowych. Badania *in vitro* za pomocą znakowanej gabapentyny wykazały peptydowe miejsca wiązania w mózgu szczurów w obrębie nowej kory i hipokampu – co może być związane z działaniem przeciwpadaczkowym GBP [3, 4]. Jednakże poznanie miejsc wiązania i działania GBP pozostaje nadal niejasne. W dawkach klinicznych GBP nie łączy się z innymi receptorami, z którymi wiążą się inne LPP, w tym receptory GABA-A, GABA-B, benzodiazepinowe, kwasu glutaminowego, glicynowe czy NMDA. Gabapentyna *in vitro* nie działa poprzez kanały sodowe, czym różni się od fenytoiny, karbamazepiny czy topiramatu, i częściowo zmniejsza odpowiedzi agonisty glutaminowego NMDA (N-metylo-D-asparagininian) w niektórych testach *in vitro* – ale jedynie w stężeniach powyżej 100 $\mu\text{mol/l}$, których się nie osiąga *in vivo*. Gabapentyna w niewielkim stopniu zmniejsza uwalnianie neuroprzebieżników monoaminowych *in vitro*. Podana szczurom zwiększa przemianę GABA w kilku miejscach mózgu – podobnie jak kwas walproinowy, ale w jego innych obszarach. Nie jest jednak jasne, jak można odnieść te obserwacje do właściwości przeciwdrgawkowych GBP.

Gabapentyna zapobiega napadom wywołanym maksymalnym elektrowstrząsem, chemicznymi środkami drgawkorodnymi, w tym inhibitorami syntezy GABA, środkami blokującymi receptory GABA, blokadą kanałów chlorowych, oraz drgawkom w modelach genetycznych [5, 6, 7]. W przeprowadzonych badaniach, z użyciem związków izotopowych, wykazano, że gabapentyna wiąże się w korze i hipokampie, ale nie udało się dokładnie określić miejsc wiązania. Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że jest stosunkowo mało toksyczna i pozbawiona działania teratogennego. Ponadto prawie nie ulega biotransformacji i nie wpływa na układy enzymatyczne odpowiedzialne za biotransformację leków. Dostępność biologiczna zależy od wielkości dawki i zmniejsza się wraz z jej zwiększaniem. Ze względu na takie właściwości dostępność dawki 400 mg jest o 25% mniejsza niż dawki 100 mg.

Gabapentyna stosowana jest głównie jako lek przeciwpadaczkowy. Stale wzrasta jednak liczba doniesień o jej skuteczności w leczeniu zaburzeń psychicznych [8, 9]. Pojawiły się doniesienia o skuteczności gabapentyny w leczeniu zaburzeń afektywnych oraz zaburzeń lękowych.

Celem pracy jest przedstawienie opisu przypadków wspomagającego leczenia gabapentyną 6 pacjentów z lękiem napadowym.

Grupa badana

Zastosowano leczenie gabapentyną u 6 osób, w tym 5 kobiet i 1 mężczyzny. Średnia wieku wynosiła 44,2 roku. Wszystkie osoby pozostawały w związku małżeńskim. W dużym mieście mieszkały 3 osoby, 2 pacjentów mieszkało w małej miejscowości, a 1 na wsi.

Struktura wykształcenia przedstawiała się następująco: 1 osoba miała wykształcenie podstawowe, 1 – zawodowe, 3 – średnie, 1 – wyższe.

Zawodowo aktywnych było 2 pacjentów, 2 było bezrobotnych, a 2 otrzymywało rentę.

Połowa badanych – tj. 3 osoby – nie była obciążona żadnymi chorobami somatycznymi, natomiast 1 pacjentka leczyła się z powodu choroby tarczycy (w trakcie leczenia GBP poziom hormonów tarczycy uległ normalizacji) i 2 osoby z powodu chorób układu krążenia. Wszyscy pacjenci byli leczeni ambulatoryjnie, w przeszłości zaś 2 osoby były hospitalizowane w szpitalu psychiatrycznym na oddziale leczenia nerwic. Obciążenia rodzinne przedstawiały się następująco: u członków rodzin 3 badanych stwierdzono uzależnienie od alkoholu; w rodzinach pozostałych – 1 przypadek choroby afektywnej, 1 – uzależnienia oraz 1 – zaburzeń nerwicowych.

U pacjentów zastosowano w ramach leczenia skojarzonego gabapentynę w średniej dawce 300 mg/dobę. Czas leczenia wyniósł średnio 196 dni. Nie obserwowano istotnych objawów ubocznych, które mogłyby spowodować przerwanie leczenia.

Metoda

Do oceny klinicznej użyto kryteriów diagnostycznych ICD-10 oraz podpunktu dotyczącego napadów paniki w skali Mini International Neuropsychiatric Interview 5.0.0. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria diagnostyczne międzynarodowej klasyfikacji chorób i przyczyn zgonów ICD-10 dla napadów paniki, tj. punktu F 41.0.

Kryteria diagnostyczne lęku panicznego przedstawiają się następująco:

F 41.0. Zaburzenie lękowe z napadami lęku (lęk napadowy [panic disorder], epizodyczny lęk napadowy).

A. Chory przeżywa nawracające ataki panicznego lęku (paniki), nie związane w sposób konsekwentny z określoną sytuacją lub przedmiotem, często występujące spontanicznie (tzn. epizody są nieprzewidywalne). Napady paniki nie wiążą się z większym wysiłkiem ani z narażeniem na sytuacje niebezpieczne lub zagrażające życiu.

B. Napady paniki cechują wszystkie następująco:

- (1) jest oddzielnym epizodem intensywnej obawy i dyskomfortu,
- (2) zaczyna się nagle,
- (3) osiąga maksimum w ciągu kilku minut i trwa co najmniej kilka minut, oraz
- (4) występują co najmniej cztery z następujących objawów, przy czym jednym z nich musi być objaw wymieniony w punktach od (a) do (d):

Objawy wzbudzenia autonomicznego:

- (a) odczucie bicia lub ciężaru serca, albo przyspieszenie jego czynności,
- (b) pocenie się,
- (c) drżenie lub dygotanie,
- (d) suchość w jamie ustnej nie spowodowana lekami ani odwodnieniem.

Objawy z zakresu klatki piersiowej i brzucha:

- (e) utrudnienie oddychania,
- (f) uczucie dławienia się,
- (g) ból lub dyskomfort w klatce piersiowej,
- (h) nudności lub nieprzyjemne doznania brzuszne.

Objawy obejmujące stan psychiczny:

- (i) zawroty głowy, brak równowagi, wrażenie omdlewania, uczucie oszołomienia,
- (j) poczucie nierealności przedmiotów (derealizacja) albo dystansu czy „nierealności” samego siebie (depersonalizacja),
- (k) obawa utraty kontroli, „zwariowania”, wyłączenia się,
- (l) obawa śmierci.

Objawy ogólne:

- (m) uderzenia gorąca, zimne dreszcze,
- (n) poczucie drętwienia lub swędzenia.

Wyniki

Wszyscy pacjenci, którzy zgłosili się do leczenia, początkowo cierpieli z powodu ciężkiego nasilenia lęku panicznego, tj. spełniali kryteria punktu F.41.01, czyli mieli co najmniej cztery napady paniki tygodniowo, w ciągu czterech tygodni.

Według kryteriów skali MINI 5.0. badani mieli częściej niż jednorazowo okresy lub ataki, kiedy nagle odczuwali lęk, przerażenie, dyskomfort lub niepokój (kryterium E1a), które nie trwały dłużej niż 10 minut (kryterium E1b); ataki pojawiały się nieoczekiwanie (kryterium E2) oraz pozostawało po nich poczucie stałego lęku przed pojawieniem się kolejnego ataku, co trwało co najmniej miesiąc (kryterium E3). W czasie ataku pacjenci odczuwali co najmniej 3 z 13 objawów z kryterium E4.

Badani podejmowali uprzednio leczenie farmakologiczne różnymi lekami bez większej poprawy; każdy przeszedł co najmniej jedną monoterapię lub najczęściej leczenie skojarzone według standardów leczenia napadów paniki, w odpowiednio długim czasie, które nie przyniosło poprawy stanu klinicznego. 3 osoby w przeszłości poddawano psychoterapii na oddziale nerwic (2 osoby) lub ambulatoryjnie, przez ponad 6 miesięcy. Z racji ciężkiego nasilenia objawów podjęto decyzję o włączeniu gabapentyny do leczenia. W tabeli przedstawiono profil farmakologiczny stosowanych leków.

Jak uwidoczniło w tabeli 1, gabapentyna była drugim lub trzecim lekiem dołączanym do zażywanych przez pacjenta, stosowanym przez średnio 196 dni, tj. około pół roku. Poprawę w zakresie ciężkości nasilenia napadów paniki zaobserwowano u wszystkich leczonych po 4 – 6 tygodniach, natomiast całkowite ustąpienie ataków i lęku antycypacyjnego po co najmniej 3 miesiącach stosowania GBP w badanej grupie. Próby wcześniejszego, niż po 6 miesiącach, przerwania leczenia gabapentyną u 4 pacjentów spowodowały nawrót napadów paniki. Tylko u 1 pacjenta (jedynego mężczyzny w badanej grupie) po zakończeniu kuracji GBP, po 221 dniach leczenia, nastąpił nawrót lęku napadowego po 4 miesiącach, ale o lekkim nasileniu. U wszystkich 5 leczonych kobiet po zakończeniu terapii nie obserwowano nawrotu napadów paniki w ciągu rocznej obserwacji, w tym 3 kobiety zaprzęstały jakiejkolwiek farmakoterapii w związku z poprawą stanu psychicznego. U 2 pań nie wycofano leku przeciwdepresyjnego (tianeptyny, citalopramu) w związku z utrzymywaniem się objawów wyłącznie lęku antycypacyjnego.

Tabela 1

**Farmakoterapia współlistniejąca, stosowana w badanej grupie pacjentów
w czasie leczenia gabapentyną**

Grupa farmakologiczna leków	Nazwa	Liczba osób	Średnia dawka dobową w mg	Średnia długość stosowania (w miesiącach)
Benzodiazepiny	bromazepam	2	3	7,3
	alprazolam	1	1	doraźnie
Leki przeciwdepresyjne	mianseryna	2	60	9,6
	kłomipramina	1	10	3
	paroksetyna	1	20	21,6
	citalopram	2	30	30,2
	sertralina	2	50	7
Neuroleptyki	flupentiksol	3	1,5	6,7
	sulpiryd	1	200	22,3
Inne	propranolol	1	30	doraźnie

Dyskusja

Niektórzy autorzy wskazywali na psychotropowe działanie gabapentyny, w tym na jej wpływ anksjolityczny [8, 9]. Wielu autorów w ostatnich badaniach podkreślało istotną poprawę samopoczucia u ok. 50% chorych [10, 11, 12]. Pande i wsp. [13] w badaniu, z podwójnie ślełą próbą z użyciem placebo, nad zastosowaniem gabapentyny w leczeniu zaburzeń panicznych stwierdzili, że podawanie samej gabapentyny jest skuteczne i usuwa napady paniki u pacjentów ze szczególnie dużym nasileniem ataków. Przeprowadzone leczenie 6 osób ze szczególnie ciężkim nasileniem lęku panicznego potwierdza skuteczność terapii GBP w tym schorzeniu. Van Ameringen i wsp. [14] w pracy nad zastosowaniem leków przeciwdrgawkowych w zaburzeniach lękowych zwracają uwagę na możliwość zastosowania GBP w przypadku zaburzeń lękowych lekoopornych, ponieważ jej mechanizm działania, i wynikający z tego efekt terapeutyczny, jest podobny do leków z grupy benzodiazepin, ale bez ryzyka wpływu uzależniającego i rozwinięcia się tolerancji.

W zaprezentowanym studium przypadków uzyskano po dołączeniu gabapentyny poprawę stanu psychicznego u wszystkich 6 leczonych osób. Nie obserwowano istotnych objawów ubocznych, powodujących konieczność przerwania leczenia. Upośledzenie funkcjonowania społecznego chorych z racji ciężkiego nasilenia napadów paniki było znaczne, zatem poszukiwanie skutecznej terapii było naglące.

Jednocześnie nasuwa się pytanie, czy inne leki stosowane u pacjentów, a opisane w tabeli 1, mogły przynieść poprawę stanu zdrowia. Jak uwidoczniło, niektórzy chorzy przyjmowali już uprzednio długotrwale inne leki, którymi prowadzi się, według standardów, terapię lęku napadowego, ale nie nastąpiła istotna poprawa stanu

klinicznego. Gabapentyna jako analog GABA mogła spowodować zwiększenie syntezy i uwalniania GABA, przez wpływ na kanały wapniowe i sodowe, oraz zmiany w uwalnianiu monoamin i poziomu serotoniny we krwi [13]. W badaniach przedklinicznych udowodniono wpływ anksjolityczny GBP porównywalny z benzodiazepinami.

Wniosek

Przedstawione opracowanie przypadków potwierdza możliwość skutecznego leczenia gabapentyną w ciężkich napadach lęku.

Применение габапентина (ГП) при лечении параксизмального страха.

Описание наблюдения

Содержание

Габапентинс (ГП) принадлежит к группе антиконвульсивных лекарств. Структура препарата похожа на гамма-аминомасляную кислоту и считается за центрально действующий аналог ГАБА. Препарат применяется, г.о., при лечении эпилепсии. В последнее время появилось много сообщений о эффективности этого лекарства при лечении психических нарушений.

Задание. Представлено описание клинических наблюдений в которых был применен габапентин: 6 больных с тяжелыми симптомами параксизмальной фобии.

Материал. Представлено описание 6 пациентов (5 женщин и 1 мужчина) со средним возрастом 44,2 года, леченных в комбинированной терапии с ГП в средней дозе 300 мг/сутки и в среднем в течении 196 дней.

Метод. Диагностика больных проведена по критериям Международной классификации болезней ICD-10 и M.I.N.I. 5.0.0.

Результаты и выводы. У всех леченных больных не отмечено побочных симптомов, а введение в терапию ГП принесло улучшение клинического состояния. У 4 из 6 пациентов после 6 месяцев наступила полная ремиссия и в течение года не отмечено рецидивов болезни, т.е. появления припадков паники, несмотря на прервание лечения. Представленное описание клинических наблюдений подтверждает возможность эффективного лечения ГП при тяжелых припадках фобии.

Anwendung von Gabapentin (GBP) in der Behandlung der Anfallangst - Fallbeschreibung

Zusammenfassung

Das Gabapentin (GBP) gehört zur Gruppe der antikonvulsiven Mittel. Strukturell ist es der Gamma - Aminobuttersäure ähnlich und wird für ein zentral wirkendes Analogon GABA gehalten. Immer mehr nimmt die Zahl der Meldungen über seine Wirksamkeit bei der Behandlung der psychischen Störungen zu.

Ziel. Es wurden die Fälle der Behandlung mit Gabapentin von 6 Patienten mit einer schweren Intensifizierung der Anfallangst beschrieben.

Die untersuchte Gruppe. Es wurden 6 Patienten (5 Frauen und 1 Mann, Durchschnittsalter 44,2 Jahre) beschrieben, die in der Zusatztherapie mit Gabapentin, Durchschnittsdosis 300 mg/Tag, 196 Tage) behandelt wurden.

Methode. Die Patienten wurden mit Hilfe von ICD-10 - Kriterien und M.I.N.I.5.0.0. diagnostiziert.

Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen. Bei allen Kranken, die behandelt wurden, wurden keine Nebenwirkungen bemerkt, und die Anwendung von GBP brachte eine klinische Besserung mit sich. Bei 4 von 6 Patienten trat eine volle Besserung auf und innerhalb eines Jahres wurden keine Anfälle von Panik trotz der Unterbrechung der Behandlung bemerkt. Die geschilderte Bearbeitung der Fälle bestätigt die Möglichkeit der wirksamen Behandlung mit Gabapentin in schweren Angstanfällen.

**L'application de gabapentine (GBP) dans le traitement de la crise de panique
– description des cas**

Résumé

La gabapentine (GBP) est un médicament anticonvulsif dont la structure ressemble à celle à l'acide gamma-amino-butyreux et elle est considérée comme médicament analogue GABA agissant d'une manière centrale. La GBP est appliquée en principe comme médicament antiépileptique. Le nombre d'études décrivant son efficacité dans la thérapie des troubles psychiques augmente successivement.

Objectif. Présenter les cas de la thérapie complémentaire de GBP des patients souffrant des crises de panique intensifiées.

Patients. On décrit les cas de 6 patients (5 femmes et 1 homme, leur moyenne de l'âge – 44,2 ans) traités de la GBP – thérapie combinée – dose de 300mg/par jour, durée de cette thérapie – 196 jours.

Méthode. Les patients sont diagnostiqués avec les critères de ICD-10 et M.I.N.I. 5.0.0.

Résultats et conclusions. On n'observe pas d'effet secondaires et l'addition de la GBP apporte l'amélioration de l'état clinique de tous les patients. Après 6 mois de cette thérapie on observe chez 4 patients sur 6 la rémission complète et au cours de l'année suivante on ne note aucune récurrence bien que la thérapie ne soit pas continuée. Ces cas présentés attestent l'efficacité de la thérapie de la GBP des crises de panique intensifiées.

Piśmiennictwo

1. Vollmer K-O, Anhut H, Thomann P. *Pharmacokinetic model and absolute bioavailability of the new anticonvulsant gabapentin*. W: Manelis J, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE, red. *Advances in epileptology*, tom 17. New York: Raven Press; 1989, s. 209–211.
2. Vollmer K-O, von Hodenberg A, Kölle EK. *Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog, and man*. *Arzneimittelforsch.* 1986; 36: 830–839.
3. Hill DR, Suman-Chauhan N, Woodruff GN. *Localization of [3H] gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies*. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 244: 303–309.
4. Suman-Chauhan N, Webdale L, Hill DR, Woodruff GN. *Characterisation of [3H] gabapentin binding to a novel site in rat brain: homogenate binding studies*. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 244: 293–301.
5. Schmidt B. *Potential antiepileptic drugs. Gabapentin*. W: Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, red. *Antiepileptic drugs*. 3 wyd. New York: Raven Press; 1989, s. 925–935.
6. Foot M, Wallace J. *Gabapentin*. W: Pisani F, Perucca E, Avanzini G, Richens A, red. *New anti-epileptic drugs*. New York: Elsevier; 1991, s. 109–114.
7. Taylor CP. *Mechanism of action of new anti-epileptic drugs*. W: Chadwick D, red. *New trends in epilepsy management, the role of gabapentin*. International Congress and Symposium Series No. 198, Royal Society of Medicine Services; 1993, s. 13–40.
8. Saletu B, Grunberger J, Linzmayer L. *Evaluation of encephalotropic, and psychotropic properties of gabapentin in man by pharmaco-EEG and psychometry*. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1986; 24: 362–373.
9. Ojemann L, Wilensky AJ, Temkin NR i in. *Long-term treatment with gabapentina for partial epilepsy*. *Epilepsy Res.* 1992; 13: 159–165.
10. Anhut H, Ashman PJ, Feuerstein TJ i in. *Long-term safety and efficacy of gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy*. *J. Epilepsy* 1995; 8: 44–50.
11. Anhut H, Greiner M, Mockel V, Murray G. *Gabapentin (Neurontin) as monotherapy in newly diagnosed patients with partial epilepsy*. *Epilepsia* 1995; 36 (supl. 4): 5119.

12. Bruni J. *Neurontin as first add-on therapy in epileptic patients with partial seizures*. Poster. American Academy of Neurology 49th Annual Meeting, April 12–19, 1997, Boston, Mass.
13. Pande AC, Pollack MH, Crockatt J i in. *Placebo – controlled study of gabapentin treatment of panic disorder*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2000; 20 (4): 467–471.
14. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, Bennett M. *Antiepileptic drug in the treatment of anxiety disorders: role in therapy*. *Drugs.* 2004; 64: 2199–2220.

Adres: Bożena Śpila
Katedra i Klinika Psychiatrii AM
20-809 Lublin, ul. Głuska 1

Otrzymano: 27.02.2006
Zrecenzowano: 4.05.2006
Przyjęto do druku: 21.07.2006