OPSERVACIONA STUDIJA POREĐENJA EFIKASNOSTI DULOKSETINA I PREGABALINA KOD PACIJENATA SA GENERALIZOVANIM ANKSIOZNIM POREMEĆAJEM U KLINIČKOJ PRAKSI

Milan Latas ^{1,2}

Janko Samardžić ^{2,3}

Suzana Perović ⁴

Zorica Nešić ^{2,3}

Srđan Milovanović ^{1,2}

- 1 Klinika za psihijatriju,
Klinički centar Srbije,
Beograd, Srbija
- 2 Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu,
Beograd, Srbija
- 3 Institut za farmakologiju, kliničku
farmakologiju i toksikologiju,
Beograd, Srbija
- 4 Savetovalište za mentalno zdravlje,
Doma zdravlja Kragujevac,
Kragujevac, Srbija

UDK: 616.89-008.441-074.3-031

doi: 10.5937/engrami2001020L

Kratak sadržaj

Uvod Iako je bilo puno studija koje su poredile efikasnost i podnošljivost različitih lekova kod pacijenata sa sa generalizovanim anksioznim poremećajem (GAP), do sada nije objavljena ni jedna koja je komparirala efikasnost duloksetina i pregabalina u ovoj populaciji pacijenata.

Ciljevi istraživanja Ispitati efikasnost, podnošljivost i sigurnost primene duloksetina u poređenju sa pregabalinom kod pacijenata obolelih od GAP u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Metod Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna, opservaciona studija.

Uzorak istraživanja su činili pacijenti sa dijagnozom GAP. Terapija pacijenata je podrazumevala primenu psihofarmaka – duloksetina ili pregabalina. Ukoliko je klinička procena ukazivala da postoje indikacije za primenu benzodiazepinskih anksiolitika farmakološki tretman je uključivao i ove lekove. Praćenje efikasnosti lečenja podrazumevalo je praćenje promene skora na GAD-7 upitniku, kao i praćenje pojave neželjenih efekata.

Rezultati Uzorak je obuhvatao 105 pacijenata. Pacijenti su u proseku imali visok intenzitet simptoma anksioznosti na početku tretmana – GAD-7: 17.36 (SD=2.98). Kod svih pacijenata, pojedinačno, došlo je do umanjenja ukupnog skora GAD-7 a aritmetička sredina razlike skorova je 7,46 (SD=2,27) poena. Kod pacijenata u grupi ispitanika koja je tretirana duloksetinom došlo je do umanjenja ukupnog skora GAD-7 a aritmetička sredina razlike skorova je 7,12 (SD=1,91) poena, a za pacijente koji su tretirani pregabalinom, aritmetička sredina vrednosti ukupnog skora GAD-7 skale bila je nešto preko 8 poena. Pacijenti tretirani duloksetinom imali su statistički značajnije izržene simptome GAP - 11.31 (SD-3.14) vs pregabalin 8.71 (SD-4.02) ali ne postoji statistički značajna razlika skorova GAD-7 nakon mesec dana tretmana u odnosu na ispitivanu grupu ($p=0.172$).

Zaključak Duloksetin i pregabalin su pokazali kao uspešni lekovi u

smanjivanju ukupnog skora GAD-7 skale kod pacijenata sa GAP u početnom periodu lečenja. Na osnovu toga se može zaključiti da su duloksetin i pregabalin uspešni lekovi za terapiju pacijenata sa GAP u početnom periodu lečenja.

Ključne reči:

generalizovani anksiozni poremećaj, pregabalin, duloksetin, terapija

UVOD

Generalizovani anksiozni poremećaj (GAP) karakteriše stanje intenzivne i dugotrajne anksioznosti koja se manifestuje: 1) patološkom brigom, strepnjom, iščekivanjem negativnog događaja, i 2) uznemirenošću i napetošću. Dakle, suština GAP jeste pojava brige/anksioznosti u vezi sa problemima svakodnevnog života – na primer, da će se dete razboleti. Drugi osnovni element psihopatologije koji karakteriše ovaj poremećaj jeste stanje intenzivne napetosti i uznemirenosti, pri čemu se javljaju somatski simptomi anksioznosti.

Cilj lečenja pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem jeste da se uklone svi znaci i simptomi poremećaja, a pre svih simptomi patološke brige i simptomi napetosti, da se uklone svi znaci i simptomi komorbidnih psihijatrijskih poremećaja, pre svega depresije, da se obezbedi bolji, funkcionalniji i kvalitetniji život i da se spreči pojava relapsa i recidiva poremećaja. U tom smislu se primenjuju psihofarmakoterapija i psihoterapija kao dva osnovna vida lečenja u psihijatriji.

Farmakoterapija GAP se bazira na četiri grupe lekova: 1) antidepresivi iz grupe selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) antidepresiva; 2) pregabalin; 3) anksiolitici iz grupe benzodijazepinskih i nebenzodi-

jazepinskih anksiolitika; 4) kvetijapin^[1].

U okviru navedih grupa lekova, izdvojila su se dva leka sa specifičnim profilima:

Duloksetin. Ovaj lek se pokazao kao efikasan lek u terapiji pacijenata sa GAP u dozama od 60 do 120 mg^[2]. Pokazao se i kao lek koji, pored uklanjanja simptoma anksioznosti, uklanjanja i druge, komorbidne simptome – pre svega depresivnost, uz poboljšanja funkcionalnosti kod pacijenata koji su lečeni ovim lekom^[3].

Pregabalin. Kontrolisane kliničke studije i kliničko iskustvo su pokazali da je pregabalin efikasan u lečenju pacijenata koji boluju od GAP, kako u akutnoj fazi lečenja tako i u prevenciji relapsa^[4]. Svoju efikasnost je pokazao u uklanjanju/umanjenju somatskih ali i kognitivnih simptoma GAP. Klinički značaj je u tome što ima blage i prolazne neželjene efekte, što može da se kombinuje sa drugim lekovima^[5].

I ako je bili puno studija koje su poredile efikasnost i podnošljivost različitih lekova kod pacijenata sa sa GAP, do sada nije publikovana ni jedna koja je komparirala efikasnost duloksetina i pregabalina u ovoj populaciji pacijenata^[6].

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati efikasnost primene duloksetina u poređenju sa pregabalinom kod pacijenata sa GAP u svakodnevnoj

kliničkoj praksi.

2. Ispitati podnošljivost i sigurnost primene duloksetina u poređenju sa pregabalinom kod pacijenata sa GAP u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

METOD

Dizajn istraživanja. Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna, opservaciona studija.

Mesto i vreme istraživanja. Istraživanje je obavljeno u Savetovalištu za mentalno zdravlje u Kragujevcu i Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Istraživanje je trajalo od 2014. do 2018. godine.

Pacijenti. Uzorak istraživanja su činili pacijenti Savetovališta za mentalno zdravlje u Kragujevcu i Klinike za psihijatriju Kliničkog centra Srbije u Beogradu koji su u ove ustanove dolazili radi terapije GAP. Pacijenti su u ove institucije bili upućeni od svojih lekara opšte medicine ili psihijataru iz domova zdravlja ili su samostalno dolazili a vezano za lečenje svojih psihičkih tegoba. Svi pacijenti koji su uključeni u istraživački uzorak dali su pisanu saglasnost – informisani pristanak.

Terapija. Pacijenti su primani radi tretmana GAP. Osnovni ciljevi lečenja za svakog pacijenta su bili: 1. Umanjenje ili uklanjanje simptoma GAP, 2. Umanjenje ili uklanjanje ostalih psihopatoloških fenomena, 3. Bolja ukupna funkcionalnost kod pacijenata. U skladu sa nave-

denim ciljevima terapija pacijenata je podrazumevala primenu psihofarmaka, uz primenu suportivne psihoterapije, u skladu sa kliničkom slikom i potrebama pacijenata. Dakle, vrsta terapije i njene eventualne modifikacije su zavisile od kliničke slike pacijenata.

Protokol za primenu duloksetina podrazumevao je uključanje ovog leka u početnoj dozi od 30 ili 60 mg dnevno, ujutru. Nakon toga, na kontrolnim pregledima bilo je moguće povećanje doze na 90 ili 120 mg, podeljeno u dve doze – ujutro i uveče, u skladu sa kliničkom slikom i početnim odgovorom.

Protokol za primenu pregabalina podrazumevao je uključanje ovog leka u početnoj dozi od 75 mg dnevno, u večernjoj porciji. Nakon toga, usledilo je povećanje doze na 150 mg dnevno, podeljeno u dve porcije – ujutro i uveče, na prvoj kontroli nakon 7 dana od inicijacije tretmana. U slučaju postojanja klinički značajnih simptoma depresije pacijentima je bio uključen i neki anti-depresiv iz grupe SSRI antidepressiva.

Ostala terapija – Ukoliko je klinička procena ukazivala da postoje indikacije za primenu benzodijazepinskih anksiolitika farmakološki tretman je uključivao i ove lekove. Benzodijazepinski anksiolitici su se primanjivali samo u početku terapije, do postizanja značajne redukcije simptoma, da bi se kasnije lekovi redukovali, a naglasak bio stavljen na tretman pregabalinom ili duloksetinom. Pored toga, značajan broj pacijenata koji

su primljeni na lečenje, pre lečenja, uzimao je neke od lekova koje su im prepisali lekari opšte prakse ili psihijatri iz doma zdravlja. To su, uglavnom, bili lekovi iz grupe benzodiazepinskih anksiolitika. Ukoliko je ta terapijski odgovor bio zadovoljavajući, terapija se nije korigovala, uz eventualnu modifikaciju doze leka i uz pridržavanje gore navedenih principa.

Instrument procene. Praćenje efikasnosti lečenja podrazumevalo je praćenje promene skora na GAD-7 upitniku pre početka terapije i na kontrolnim pregledima nakon mesec dana, kao i praćenje pojave neželjenih efekata. GAD-7 (*Generalized Anxiety Disorder-7*) je upitnik za samoprocenu intenziteta simptoma GAP^[7]. Sastoji se od sedam izjava koje se odnose na osnovne simptome poremećaja. Rezultati su podeljeni u četiri kategorije na osnovu intenziteta simptoma anksioznosti. Skor od 0 do 4 ukazuje na minimalni nivo anksioznosti, skor od 5 do 9 na blagi, skor od 10 do 14 na umereni, a skor od 15 do 21 na visok intenzitet simptoma anksioznosti. GAD-7 se pokazao kao senzitivni upitnik za procenu postojanja i intenziteta GAP^[8].

Praćenje pojave neželjenih efekata sprovedeno je ispitivanjem i opservacijom njihove pojave na kontrolnim pregledima.

REZULTATI

Tretirano je ukupno 282 pacijenata a u uzorak je obuhvatao 105 pacijenata

koji su ispinjavali kriterijume za uključivanje u studiju. Većina pacijenata bila je ženskog pola - 69.5%. Pacijenti su u proseku bili u srednjim godinama - 37.00 godina (sd=10.27). Nešto veći broj ispitanika je bio u grupi koja je tretirana pregabalinom - 57 pacijenata (54.3%) u odnosu na duloksetin - 48 (45.7%) pacijenata. Nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na varijablu starost ispitanika ($t=-1.107$; $df=103$; $p=0.271$) ni u odnosu na varijablu pol ispitanika (Pearson Chi-Square=0.072; $df=1$; $p=0.789$) prema primeni tretmana.

Kliničke karakteristike ispitanika na početku tretmana

Pacijenti su u proseku imali visok intenzitet simptoma anksioznosti na početku tretmana - GAD-7=17.36 (SD=2.98). Pacijenti u grupi ispitanika koja je tretirana duloksetinom (GAD-7=18.43, SD=2.36) i pregabalinom (GAD-7=16.45, SD=3.16) su u proseku imali visok intenzitet simptoma anksioznosti na početku tretmana na GAD-7 upitniku. Postoji statistički značajna razlika skorova GAD-7 na početku tretmana u odnosu na ispitivanu grupu. Pacijenti tretirani duloksetinom imali su statistički značajnije izražene simptome GAP ($p<0,01$).

Ukupna efikasnost tretmana

Kod svih pacijenata, pojedinačno, došlo je do umanjavanja ukupnog skora GAD-7 a aritmetička sredina razlike skorova je 7,46 (SD=2,27) poena, u rasponu od 3 do 15 poena. T-test za vezani

uzorak ($t=33,53$; $df=104$) ukazuje na statističku značajnost razlika između GAD-7 skorova u dva vremena ($p<0,001$). Razlika GAD-7 skorova sa početka terapije i nakon mesec dana terapije nije u korelaciji sa skorom GAD-7 na početku lečenja (koeficijent korelacije= $0,057$; $p=0,563$).

Duloksetin. Pacijenti u grupi ispitanika koja je tretirana duloksetinom su u proseku imali umereno izražen GAP nakon mesec dana tretmana - GAD-7= $11,31$ (SD= $3,14$). Kod svih pacijenata, pojedinačno, došlo je do umanjjenja ukupnog skora GAD-7 a aritmetička sredina razlike skorova je $7,12$ (SD= $1,91$) poena, u rasponu od 4 do 13 poena. Razlika GAD-7 skorova sa početka terapije i nakon mesec dana terapije nije u korelaciji sa skorom GAD-7 na početku lečenja (koeficijent korelacije= $-0,068$; $p=0,64$). Razlika GAD-7 skorova sa početka terapije i nakon mesec dana terapije nije u statistički značajnoj korelaciji sa dozom primenjenog duloksetina (koeficijent korelacije= $-0,238$; $p=0,104$).

Pregabalin. Na kontrolnom pregledu nakon mesec dana za pacijente koji su tretirani pregabalinom, aritmetička sredina vrednosti ukupnog skora GAD-7 skale bila je nešto preko 8 poena, u rasponu od 3 do 18 poena. Kod svih pacijenata, pojedinačno, došlo je do umanjjenja ukupnog skora GAD-7 a aritmetička sredina razlike skorova je $7,74$ (SD= $2,52$) poena, u rasponu od 3 do 15 poena. Razlika GAD-7 skorova sa

početka terapije i nakon mesec dana terapije nije u korelaciji sa skorom GAD-7 na početku lečenja (koeficijent korelacije= $0,013$; $p=0,923$) i konkomitantnom primenom antidepresiva (koeficijent korelacije= $-0,18$; $p=0,170$).

Poređenje efikasnosti tretmana

Postoji statistički značajna razlika skorova GAD-7 nakon mesec dana tretmana u odnosu na ispitivanu grupu. Pacijenti tretirani duloksetinom imali su statistički značajnije izražene simptome GAP - GAD-7= $11,31$ (SD= $3,14$) vs pregabalin GAD-7= $8,71$ (SD= $4,02$) ali ne postoji statistički značajna razlika skorova GAD-7 nakon mesec dana tretmana u odnosu na ispitivanu grupu ($p=0,172$).

Konkomitantna terapija

Veliki broj pacijenata imao je i dodatnu terapiju tokom trajanja lečenja. Sva ta terapija bila je "nasleđena", odnosno ordinirana je u terapijskom procesu koji je prethodio aktuelnoj terapiji. Pacijenti iz ispitivane grupe koja je bila tretirana duloksetinom, pored osnovne terapije – duloksetin, mahom su primali i anksiolitičku terapiju benzodiazepinima. Četrdest jedan pacijent (85,4%) je bio tretiran i nekim anksiolitikom a svi pacijenti su imali uključene anksiolitike pre početka tretmana, odnosno pre uključivanja u istraživački uzorak. Najveći broj ispitanika u grupi koja je tretirana duloksetinom je primao bromazepam ili alprazolam. Neki pacijenti iz ispitivane grupe koja je bila tretirana

pregabalinom primali su i terapiju anti-depresivima - 14 (24,6%) pacijenata je primalo i neki antidepresiv iz grupe SSRI. Najveći broj ispitanika u grupi koja je tretirana pregabalinom je primao sertralin ili escitalopram.

Sporedni (neželjeni) efekti

Najčešći sporedni (neželjeni) efekti koji su se javljali tokom tretmana duloksetinom su bili: mučnina, glavobolja, uznemirenost, vrtoglavica, anksioznost, osećaj „lupanja srca“, porast krvnog pritiska, pojačana sklonost ka pojavljivanju modrica. Reakcije su bile blage do umerene, javljale su se obično u ranoj fazi lečenja, bile su prolaznog karaktera i terapija je nastavljena. Ni kod jednog pacijenta terapija nije prekinuta. Troje pacijenata kojima je ordiniran duloksetin, se nije javilo na kontrolni pregled. Osmam pacijenata kojima je bila indikovana primena duloksetina nije prihvatilo terapiju zbog cene leka. Ovi pacijenti nisu uključeni u istraživački uzorak.

Najčešći sporedni (neželjeni) efekti koji su se javljali tokom tretmana pregabalinom su bili mučnina i osećaj vrtoglavice. Ni jedan pacijent nije prekinuo lečenje zbog navedenih efekata.

DISKUSIJA

Ovom studijom pokušali smo da ispitamo efikasnost i pondnošljivost dva leka koja su indikovana za lečenje pacijenata sa GAP. Kao osnova, stajala je preporuka da se pacijentima sa GAP

za početak lečenja odredi terapija koja je pokazala efikasnost a nema neželjenih dejstva koja mogu da kompromituju tretman^[9]. Pored toga, važan aspekt je bio i eventualno postojanje komorbidnih oboljenja (pre svega depresije), ali i praktični aspekt kao što su dostupnost leka i lekara za buduće kontrole, ekonomske mogućnosti pacijenta, preferencije i ranija iskustva samog pacijenta.

Efikasnost duloksetina. Rezultati prikazanog istraživanja ukazuju da je duloksetin bio uspešan lek u umanjenju ukupnog skora GAD-7 upitnika koji se koristi za procenu intenziteta simptoma GAP ispitivanih pacijenata. Ovi rezultati, dalje, ukazuju da je duloksetin bio uspešan u početnom lečenju pacijenata sa GAP. Na ovo ukazuje statistički značajno umanjenje skorova GAD-7 upitnika. Ukoliko se porede rezultati prikazane studije sa rezultatima publikovanih kontrolisanih – duplo slepih, randomizovanih, multicentričnih kliničkih studija koje ispitivale efikasnost duloksetina kod pacijenata sa GAP uočava se da postoje značajne sličnosti. Naime, u većini navedenih studija došlo je do komparabilnog umanjenja skora na primenjenim instrumentima za procenu kliničkog stanja pacijenata^[10-12].

Efikasnost pregabalina. Rezultati prikazanog istraživanja ukazuju da je i drugi ispitivani lek – pregabalin bio uspešan u umanjenju ukupnog skora GAD-7 upitnika, odnosno da je uslovio statistički značajno umanjenje sko-

rova GAD-7 upitnika. Pored toga, na ovaj rezultat ukazuje i značajno manji apsolutni broj pacijenata koji je nakon prvih mesec dana lečenja imao GAD-7 skorove veće od 10 (umereni intenzitet simptoma anksioznosti), odnosno 15 poena (visok intenzitet simptoma anksioznosti), tj značajno veći broj pacijenata čiji su skorovi nakon mesec dana lečenja ukazivali na minimalni ili blagi nivo anksioznosti. Ukoliko se poredе rezultati prikazane studije sa rezultatima publikovanih kontrolisanih – duplo slepih, randomizovanih, multicentričnih kliničkih studija koje ispitivale efikasnost pregabalina kod pacijenata sa GAP uočava se da postoje značajne sličnosti. Naime, u većini navedenih studija došlo je do komparabilnog umanjenja skora na primenjenim instrumentima za procenu kliničkog stanja pacijenata^[12-14].

Poređenje efikasnosti tretmana.

Analiza deskriptivnih statističkih parametara i analiza značajnosti razlike vrednosti skorova GAD-7 nakon mesec dana tretmana u odnosu na ispitivanu grupu ukazuje da su pacijenti tretirani duloksetinom imali statistički značajnije izražene simptome GAP. Međutim, ovaj rezultat treba uzeti sa oprezom, s obzirom da su pre početka terapije pacijenti tretirani duloksetinom imali su statistički značajnije izražene simptome GAP. Na ovaj podatak ukazuju deskriptivni statistički parametri i statistička značajnost razlike vrednosti skorova GAD-7 na početku tretmana kod pacijenata tre-

tiranih duloksetinom i pacijenata tretiranih pregabalinom. Naime, ispitivane grupe pacijenata tretiranih duloksetinom i pacijenata tretiranih pregabalinom nisu bile ujednačene po intenzitetu simptoma GAP na početku tretmana. Ova okolnost je nastala zbog primenjene metodologije istraživanja gde pacijenti nisu bili uključivani u istraživačke grupe na osnovu randomizacije (čime bi ova okolnost verovatno bila izbegnuta) već na osnovu kliničke slike, indikacija za primenu terapije i njene dostupnosti.

Moguće je da je zbog toga što su pacijenti koji su bili tretirani duloksetinom imali težu kliničku sliku na početku (uključujući i simptome depresije) imali manje mogućnosti za promenu nakon inicijalnih mesec dana tretmana te da su zbog toga imali i težu kliničku sliku na kontrolnom pregledu. S druge strane, pacijenti koji su bili tretirani pregabalinom su imali lakšu kliničku sliku na početku lečenja te su, možda, i zbog toga imali mogućnost da na kontrolnom pregledu njihovo stanje bude procenjeno kao lakše u odnosu na grupu pacijenata koji su bili tretirani duloksetinom.

S druge strane, ako se pogledaju rezultati koji prikazuju deskriptivne statističke parametre razlike skorova sa početka tretmana i nakon mesec dana koji ukazuju da ne postoji statistički značajna razlika skorova GAD-7 nakon mesec dana tretmana u odnosu na ispitivanu grupu može da se zaključi da su simptomi GAP kod pacijenata koju su

dobijali duloksetin umanjili u jednakoj meri kao kod pacijenata koju su dobijali pregabalin. To, dalje, znači da duloksetin i pregabalin imaju sličnu efikasnost u umanjjenju simptoma GAP tokom prvih mesec dana ali da razlike nastaju vezano za intenzitet simptoma poremećaja pre početka tretmana. Ipak, ne može da se zanemari tvrdnja koja ukazuje da pregabalin dovodi do brže promene, odnosno, bržeg umanjjenja simptoma GAP u odnosu na duloksetin. Međutim, do sada nije bilo studija koje su potvrdile ili opovrgle ovu tvrdnju ali da bi ova tvrdnja opstala potrebno je komparativno istraživanje ova dva leka na randomizovanom uzorku pacijenata sa ujednačenom kliničkom slikom na početku lečenja.

Sporedni (neželjeni) efekti. U razmatranju pojave neželjenih efekata, treba da se kaže da oni nisu doveli do prekida terapije ni kod jednog pacijenata a bili su blagog i umerenog intenziteta, slično kao i u drugim studijama^[15].

ZAKLJUČAK

Rezultati prikazanog istraživanja ukazuju da su se duloksetin i pregabalin pokazali kao uspešni lekovi u smanjivanju ukupnog skora GAD-7 skale kod pacijenata sa GAP u početnom periodu lečenja. Na osnovu toga se može zaključiti da su duloksetin i pregabalin uspešni lekovi za terapiju pacijenata sa GAP u početnom periodu lečenja. Značaj rezultata ovog istraživanja je, pre svega, u tome što

je ono urađeno u uslovima rutinske kliničke prakse, na uzorku pacijenata koji se svakodnevno viđaju u psihijatrijskim ambulatama.

Ipak, da bi se se doneo konačna potvrda o pregabalinu i duloksetinu, kao uspešnim lekovima za lečenje pacijenata sa GAP, potrebno je dalje dugotrajno praćenje ovih pacijenata uz uključivanje kontrolne grupe ispitanika, kao i ostalih varijabli koje se odnose, između ostalog, na simptome komorbidnih poremećaja i na druge elemente terapije pacijenata.

IZJAVA O KONFLIKTU INTERESA

Autori izjavljaju da nemaju konflikt interesa po pitanju ovog rada.

Originalni članak je deo rada uže specijalizacije: Klinička farmakologija – farmakoterapija

AN OBSERVATIONAL STUDY COMPARING THE EFFICACY OF DULOXETINE AND PREGABALIN IN PATIENTS WITH GENERALIZED ANXIETY DISORDER

Milan Latas ^{1,2}
Janko Samardzic ^{2,3}
Suzana Perovic ⁴
Zorica Nesic ^{2,3}
Srdjan Milovanovic ^{1,2}

- 1 Clinic for Psychiatry,
Clinical Center of Serbia,
Belgrade, Serbia
- 2 Faculty of Medicine,
University of Belgrade,
Belgrade, Serbia
- 3 Institute for pharmacology, clinical
pharmacology and toxicology,
Belgrade, Serbia
- 4 Mental Health Counseling
Center, Kragujevac Health Center,
Kragujevac, Serbia

UDK: 616.89-008.441-074.3-031
doi: 10.5937/engrami2001020L

Summary

Introduction There were many studies that compare the efficacy and tolerability of different medications in patients with generalized anxiety disorder (GAD), but there are no published studies that compare the efficacy of duloxetine and pregabalin in patients with GAD.

Objectives 1) To investigate the efficacy of duloxetine versus pregabalin and 2) to investigate the tolerability and safety of duloxetine versus pregabalin in patients with GAD in daily clinical practice.

Method The study was conducted as a prospective, observational study. The study sample consisted of patients diagnosed with GAD. Patient therapy was based on the use of duloxetine or pre-

gabalin. If clinical evaluation indicated that there were indications for the use of benzodiazepine anxiolytics the pharmacological treatment included these medications. Monitoring the effectiveness of treatment included monitoring the change in score on the GAD-7 questionnaire, as well as monitoring the occurrence of side effects.

Results The sample included 105 patients. Patients had an average of high intensity of anxiety symptoms at the beginning of treatment - GAD-7=17.36 (SD=2.98). In all patients individually, the GAD-7 total score was impaired and the arithmetic mean of the difference score was 7.46 (SD=2.27) points. Patients in the duloxetine-treated group had a decrease in the total GAD-7 score, and the arithmetic mean of the difference score was 7.12 (SD = 1.91) points, and for the pregabalin-treated patients, the arithmetic mean of the total GAD-7 score scale was just over 8 points. Patients treated with duloxetine had statistically significant symptoms of GAP - 11.31 (SD-3.14) vs pregabalin 8.71 (SD-4.02), but there was no statistically significant difference in GAD-7 scores after one month of treatment compared to the study group ($p = 0.172$).

Conclusion The results of the present study indicate that duloxetine and pregabalin have proven to be successful drugs in reducing the overall GAD-7 score in patients with GAP during the initial treatment period. Based on this,

it can be concluded that duloxetine and pregabalin are successful drugs for the treatment of patients with GAP in the initial treatment period.

Keywords:

generalized anxiety disorder, pregabalin, duloxetine, therapy

LITERATURA / LITERATURE

1. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opin Pharmacother* 2015;16(11):1669-81.
2. Zhang Y, Huang G, Yang S, Liang W, Zhang L, Wang C. Duloxetine in treating generalized anxiety disorder in adults: A meta-analysis of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Asia Pac Psychiatry* 2016;8(3):215-25.
3. Li X, Zhu L, Zhou C, Liu J, Du H, Wang C, Fang S. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Mar 20;13(3):e0194501.
4. Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG, Nowak M, Rafiq R. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9:883-92.
5. Latas M, Janjić V, Milovanović S. The use of Pregabalin in the treatment of patients with generalized anxiety disorder. *Engrami* 2013; 35(1-2): 73-80.
6. Slee 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; 393: 768-777.

7. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166(10):1092-7.
8. Löwe B, Decker O, Müller S et al. Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population. *Med Care*. 2008; 46(3):266-74.
9. Katzman MA, Bleau P, Blier P et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, post-traumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014; 14 (Suppl. 1).
10. Freeman MP, Hirschberg AM, Wang B et al. Duloxetine for major depressive disorder and daytime and nighttime hot flashes associated with the menopausal transition. *Maturitas*. 2013;75(2):170-4.
11. Wu WY, Wang G, Ball SG, Desai D, Ang QQ. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(20):3260-8.
12. Pierò A, Locati E. An open, non-randomised comparison of escitalopram and duloxetine for the treatment of subjects with Generalized Anxiety Disorder. *Hum Psychopharmacol* 2011 Jan;26(1):63-71
13. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, Tobias K, Brock JD, Zornberg GL, Pande AC. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(9):1022-30.
14. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, Liu-Dumaw M, Carter CM, Pande AC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(3):240-9.
15. Baldwin DS, Schweizer E, Xu Y, Lyndon G. Does early improvement predict endpoint response in patients with generalized anxiety disorder (GAD) treated with pregabalin or venlafaxine XR? *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22(2):137-42.
16. Cvjetkovic-Bosnjak M, Soldatovic-Stajic B, Babovic S, Boskovic K, Jovicevic M. Pregabalin versus sertraline in generalized anxiety disorder. An open label study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(11):2120-4.

Milan Latas

Klinika za psihijatriju Kliničkog centra Srbije

Pasterova 2, Beograd, Srbija

milanlatas1@gmail.com