

Прегабалін-Тева у лікуванні генералізованого тривожного розладу

Прегабалін-Тева 75 мг, № 28
Прегабалін-Тева 150 мг, № 28



Якість від Тева



Вироблено в ЄС



teva

Інформація про лікарський засіб РП № UA/13629/01/01, № UA/13629/01/02.

Для професійної діяльності медичних/фармацевтичних працівників.

Характеристики: капсули 75 мг – непрозорі капсули з кришечкою рожевого кольору та корпусом кольору слонової кістки зі штампом чорного кольору 75; капсули 150 мг – непрозорі капсули кольору слонової кістки зі штампом чорного кольору 150 на корпусі. Лікувальні властивості: протиепілептичні засоби, інші протиепілептичні засоби. Найбільш частими побічними реакціями є: назофарингіт, посилення апетиту, ейфоричний настрій, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння, зниження лібід, запаморочення, сонливість, головний біль, часто, атаксія, порушення координації, тремор, дизартрія, амнезія, погіршення пам'яті, розлади уваги, парестезія, гіпестезія, седация, порушення рівноваги, летаргія, нечіткість зору, диплопія, кон'юнктивіт, вертиго, фаринголарингеальний біль, блювання, м'язові спазми, артралгія, біль у спині, біль у кінцівках, спазми в ділянці шиї, еректильна дисфункція, імпотенція, периферичні набряки, набряк, порушення ходи, падіння, відчуття сп'яніння, незвичні відчуття, підвищена втомлюваність, збільшення маси тіла.

Для професійної діяльності медичних/фармацевтичних працівників.

КОНТАКТИ: ТОВ «Тева Україна», 02152, м. Київ, просп. П. Тичини, 1-В, поверх 9; 0-800-502-284.

СВГ-UA-01035. Термін дії матеріалу – 06.04.2025.

Прегабалін у початковому та підтримувальному лікуванні генералізованого тривожного розладу

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис»

Швидке (за кілька днів) настання ефекту відносно як соматичних, так і психічних проявів генералізованого тривожного розладу, включаючи біль, порушення сну, різноманітні симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, а також хороша переносимість та прихильність до лікування дозволяють застосовувати прегабалін в якості препарату для лікування генералізованого тривожного розладу. Завдяки передбачуваній лінійній фармакокінетиці, низькому потенціалу взаємодії з іншими ліками, незалежності від процесів метаболізму в печінці прегабалін є препаратом вибору при ризику поліпрагмазії, в осіб похилого віку (зі зниженням дози при нирковій недостатності), а також у комбінованій терапії. Доведена ефективність у профілактиці рецидивів при прийомі протягом 12 міс є основою для призначення тривалих курсів лікування.

Генералізований тривожний розлад (ГТР) — ментальний та поведінковий стан, що характеризується надмірним, неконтрольованим, часто ірраціональним і непропорційним занепокоєнням щоденними проблемами [1]. Пацієнти можуть не усвідомлювати надмірність своїх побоювань, але відчуття тривоги викликає у них дискомфорт. Для встановлення діагнозу ГТР необхідно, щоб надмірне занепокоєння (тривожне очікування) відмічалось більшу частину днів протягом принаймні 6 міс, тривога не піддавалася контролю та, крім того, були наявні не менше 3 із 6 соматичних та когнітивних симптомів.

Генералізований тривожний розлад 300.02 (F41.1) [7]

А. Надмірні тривога та занепокоєння (тривожне очікування), що спостерігалися більшу частину днів протягом принаймні 6 міс, щодо низки подій або діяльності (наприклад робота або успішність у школі).

Б. Труднощі з контролем хвилювання.

В. Тривога та занепокоєння пов'язані з трьома (або більше) із наступних 6 симптомів (щонайменше деякі з них виникали в більшу частину днів протягом останніх 6 міс) (у дітей досить одного симптому):

1. Неспокій, відчуття напруженості або нервозності.
2. Швидка втомлюваність.
3. Нemoжливість зосередитися або «пустота в голові».
4. Дратівливість.
5. Напруга м'язів.

6. Порушення сну (труднощі із засинанням або неспокійний сон, що не освіжає).

Г. Тривога, занепокоєння або фізичні симптоми спричиняють клінічно значущий дистрес або погіршення соціальної, професійної чи іншої важливої діяльності.

Д. Порушення не пов'язані з фізіологічним впливом екзогенної речовини (наприклад наркотиків, ліків) або іншим захворюванням (наприклад гіпертиреоз).

Е. Порушення не можна краще пояснити іншим медичним розладом (наприклад тривогою або занепокоєнням про напади паніки при панічному розладі, негативним ставленням при соціальному тривожному розладі (соціальна фобія), забрудненням або іншими нав'язливими ідеями при obsесивно-компульсивному

розладі, відокремленням від значущої людини при тривожному розладі розлуки, нагадуванням про травматичні події при посттравматичному стресовому розладі, збільшенням маси тіла при нервовій анорексії, фізичними скаргами при соматичному розладі, недоліками зовнішнього вигляду при дисморфічному розладі тіла, наявністю серйозної хвороби при хворобливому тривожному розладі (іпохондрії), або змістом маячних переконань при шизофренії чи маячному розладі).

ГТР поширений серед пацієнтів із «незрозумілими» з медичної точки зору хронічним болем, порушенням травлення, сну, астеною, вегетативною дисфункцією [2]. Хворі можуть навіть зовсім не скаржитися на симптоми з боку психіки, які зазвичай розвиваються поступово протягом 5–10 років до встановлення діагнозу та призначення лікування [3].

Тривожні розлади у 1,7–1,8 раза частіше виникають у жінок, починаються в дитинстві, підлітковому або ранньому дорослому віці, досягають піку в середньому віці, а потім мають тенденцію до зменшення вираженості. Огляд результатів епідеміологічних досліджень у Європі показує, що поширеність протягом 12 міс становить 0,9–2,9%, а протягом життя — близько 2,8–6,2% [4]. Оцінка якості життя та рівень соціального функціонування за деякими даними нижчі у пацієнтів з ГТР, ніж з тяжкими соматичними захворюваннями [5]. Таким чином, тягар цього розладу є значним для людини та системи охорони здоров'я.

Більше того, психічні розлади в молодому віці пов'язані із підвищенням ризику розвитку хвороби Альцгеймера та інших видів у похилому, з більш раннім початком [6]. Такий висновок зроблено за даними поздовжнього дослідження 1,7 млн новозеландців протягом 30 років. При цьому, як зазначили автори, лікування психічних розладів у ранньому віці може згодом полегшити нейродегенеративні стани та покращити якість життя. Навпаки, помилкова або недостатня діагностика, що призводить до запізненого або неналежного лікування, замикають свого роду хибне коло загострення наявної хвороби та розвитку нових [7]. Тож своєчасне розпізнавання та лікування ГТР спричиняє довгостроковий ефект, що виходить далеко за межі «душевного комфорту».

Пам'ятайте, що багато пацієнтів або не бажають висувати «психологічні» скарги, або їм важко обговорювати особисті проблеми [8].

Будьте уважними до невербальних ознак психологічного дистресу (почервоніння обличчя, утруднене або часте дихання, тахікардія, запаморочення або тремтіння, стрімкі однотипні рухи ніг, пальців рук, обкушування нігтів, балакучість).

Початок медикаментозного лікування ГТР

Традиційно фармакотерапію ГТР рекомендують починати із селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (C133C) та неселективних інгібіторів зворотного захоплення моноамінів (H133M) [9]. Але оскільки застосування прегабаліну теж має найвищий ступінь доказовості при ГТР [10] та добре переноситься [8], у деяких настановах його розглядають в якості препарату 1-ї лінії [11, 12].

Слідкуйте за доказовою базою інших класів ліків, оскільки багато пацієнтів не відповідають на лікування C133C або не переносять їх, але можуть реагувати на інші класи психотропних препаратів [8].

За кількістю досліджень та їхніх учасників, клінічною ефективністю та переносимістю прегабалін займає одну з найвищих сходинок серед засобів для лікування ГТР [9]. Так, при систематичному огляді та метааналізі досліджень понад двох десятків ліків відзначено дулоксетин (різниця середніх (mean difference — MD) –3,13; 95% довірчий інтервал (credible interval, DI) –4,13...–2,13), прегабалін (MD –2,79; 95% DI –3,69...–1,91), венлафаксин (MD –2,69; 95% DI –3,50...–1,89) та есциталопрам (MD –2,45; 95% DI –3,27...–1,63) [13]. Міртазапін, сертралін, флуоксетин, бупірон і агомелатин також виявилися ефективними, судячи із середнього зменшення кількості балів за Шкалою оцінки тривожності Гамільтона (Hamilton Anxiety Rating Scale — HAM-A) і добре переносилися, але висновки обмежені невеликими розмірами вибірок. Кветіапін чинив найбільший вплив на HAM-A (MD –3,60; 95% DI –4,83...–2,39), але зумовлював нижчу переносимість порівняно з плацебо. Так само пароксетин і бензодіазепіни були ефективними щодо балів за HAM-A, хоча гірше переносилися.

Ще один аналіз 55 подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень (РКД) та 15 відкритих досліджень виявив, що прегабалін (стандартизована середня різниця (ССР) –0,55, 95% DI –0,92 до –0,18) і габапентин (ССР –0,92, 95% DI –1,32 до –0,52) були більш ефективними, ніж плацебо, у зниженні передопераційної тривоги [14].

Прегабалін (у дозі 150–600 мг) при ГТР був статистично значуще ефективнішим за плацебо у 7 подвійних сліпих багатоцентрових РКД, включаючи 6- та 12-місячне дослідження профілактики рецидивів, і таким же ефективним, як бензодіазепіни — у трьох, за HAM-A (рівень доказовості 1); порівняно з венлафаксином подовженого вивільнення (венлафаксином XR) він був більш ефективним в одному РКД та еквівалентним — в іншому [11]. У сукупності ці дослідження демонструють, що прегабалін є ефективним як для лікування гострих станів, так і для профілактики рецидивів. Проведено й чимало інших досліджень.

Вибір препарату 1-ї лінії

На жаль, «ідеального» засобу проти тривожних розладів (анксіолітика) не існує (табл. 1), тому на практиці доводиться обирати, орієнтуючись на клінічну ситуацію та потреби пацієнта.

Таблиця 1 Властивості гіпотетичного «ідеального» анксіолітика [15]

Ефективність	Переносимість
Покриває весь спектр симптомів та їх тяжкості	Застосування 1 раз на добу
Не залежить від віку, застосування інших психоактивних речовин (включаючи ліки)	Мінімальні побічні ефекти та потенціал взаємодії
Стосується як досягнення ремісії, так і профілактики рецидивів	Мінімальний вплив на денну активність
Швидкий початок дії та можливість тривалого застосування	Відсутність звикання, толерантності, небезпеки передозування
Ефективність стосовно депресивних симптомів	Безпека при супутніх захворюваннях

Так, хоча C133C та H133M фігурують в якості препаратів 1-ї лінії в усіх доступних настановах [9], серед них немає беззаперечного лідера щодо повноти та обсягу доказової бази при ГТР. Наприклад, у тематичній постанові Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги Великобританії (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE) рекомендують спершу розглянути можливість призначення сертраліну, оскільки це найбільш економічно ефективний препарат [16]. Однак за 12 років, що минули з першої публікації документа, цей лікарський засіб так і не отримав дозволу на маркетинг у країні за відповідним показанням. До речі, у рекомендаціях окремих підрозділів Національної служби здоров'я (National Health Service) прегабалін зазначено в числі препаратів 1-ї лінії [17].

Окрім особливостей різних представників вищезазначених груп, існують характерні загальні риси, що зумовлюють вибір того чи іншого препарату. Так, у німецькій постанові [10] зі ступенем доказовості Ia наведено 5 препаратів (табл. 2). При їх непереносимості згідно з консенсусною думкою експертів можна спробувати антипсихотичний засіб кветіапін.

Таблиця 2 Лікарські засоби із найвищим рівнем доказовості (Ia), які рекомендують пропонувати пацієнтам із ГТР [10]

Група	Лікарський засіб	Добова доза, мг
C133C	Есциталопрам	10–20
	Пароксетин	20–50
H133M	Дулоксетин	60–120
	Венлафаксин	75–225
Модулятор кальцевих каналів	Прегабалін	150–600

Як зазначено вище, «ідеального» анксіолітика не існує, тож є певні переваги та проблеми із призначенням кожного з них (табл. 3). По-перше, інколи важко продемонструвати переваги лікування антидепресантами у пацієнтів з легкими симптомами депресії, і такі ж труднощі, ймовірно, відмічаються при тривожних розладах з неважким перебігом [8]. Навпаки, у всіх подвійних сліпих РКД, на основі яких встановлено ефективність прегабаліну при ГТР, значна частина пацієнтів повідомила про симптоми депресії

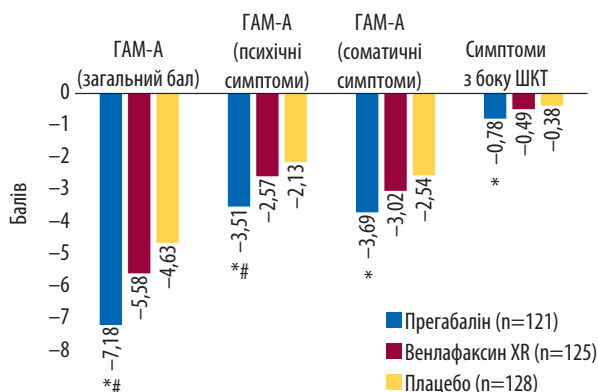
саме легкої та помірної тяжкості, тоді як діагноз великого депресивного розладу був критерієм виключення [18].

Таблиця 3 Важливі відмінності між антидепресантами та прегабаліном у лікуванні пацієнтів з ГТР згідно з результатами РКД [8, 18–20]

Особливості	СІЗЗС та НІЗЗМ	Прегабалін
Симптоми депресії у РКД з доказами ефективності	Із тенденцією до більш виражених	Легкої та помірної тяжкості
Спрямованість дії	Соматичні — зазвичай менше	Соматичні та психічні
Швидкість настання ефекту	Через кілька тижнів	У 1-й тиждень
Фармакокінетика	Флуоксетин, пароксетин та інші інгібітори цитохрому Р450	Незначна взаємодія з іншими ліками та ферментативними системами печінки

Прегабалін тісно пов'язаний з клінічним поліпшенням **як психічних, так і соматичних симптомів** ГТР у різних дослідженнях (рисунк) [19]. Його схвалено для лікування нейропатичного болю та фіброміалгії, яка сама по собі характеризується часто незрозумілими соматичними симптомами, і ретроспективний аналіз даних клінічних випробувань виявив, що він ефективний у зниженні тяжкості серцево-судинних, респіраторних, м'язових і шлунково-кишкових симптомів, а також безсоння у пацієнтів як молодшого, так і старшого віку [20–22].

Рисунок Зміна від базового рівня до 4-го дня за результатами аналізу порівняння прегабаліну і венлафаксину XR [25]



* $p < 0,01$ порівняно з плацебо; * $p < 0,05$ порівняно з венлафаксином XR.

Натомість соматичні симптоми зазвичай (але не завжди) менше реагують на лікування СІЗЗС та НІЗЗМ [20]. Це важливо, оскільки фізичні скарги є помітною частиною клінічної картини та є основними у 48% осіб із ГТР, які звертаються до закладу первинної медичної допомоги [24].

Дуже суттєвим з клінічної точки зору фактором є **швидкість настання лікувального ефекту**. У пацієнтів із ГТР статистично значуще зменшення вираженості тривоги порівняно з плацебо відмічали після 2–4 тиж лікування СІЗЗС та НІЗЗМ [18]. Щоб прискорити настання ефекту, а також попередити можливе початкове посилення тривоги, раціональним є одночасне призначення бензодіазепінів [25]. Останні також характеризуються впливом на повний спектр соматичних та психічних симптомів, подібно до прегабаліну. Проте зазвичай їх рекомендують лише для корот-

кочасного застосування через побічні ефекти, ризик залежності та проблеми з відміною [11]. Важливо, що цілком зіставним із покращенням, яке виявляли при застосуванні високоефективних бензодіазепінів лоразепаму та алпразоламу, було раннє та стійке зменшення вираженості симптомів тривоги при лікуванні ГТР прегабаліном [26, 27].

Результати подвійного сліпого РКД демонструють, що значне покращання стану порівняно з плацебо та венлафаксином XR відбувається на 4-й день при застосуванні прегабаліну як за загальним балом ГАМ-А, так і за окремими шкалами психічних і соматичних симптомів [23]. Цікаво, що у «стоматологічній» моделі тривожних станів одноразова низька доза (150 мг) прегабаліну забезпечує помірне зменшення вираженості тривоги протягом 2 год після прийому дози, аналогічної 0,5 мг алпразоламу (у 59 проти 61% пацієнтів) [28].

Прегабалін також добре переноситься (побічні реакції нетяжкі, переважно запаморочення та сонливість) та ефективний для **попередження рецидивів ГТР** протягом 6 (порівняно з плацебо) та 12 міс [29, 30].

Ефективність прегабаліну також продемонстрована у відкритих і рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях як **додаткової терапії** до антидепресантів та/або бензодіазепінів у пацієнтів із ГТР із неадекватною відповіддю на лікування 1-ї лінії [31, 32].

Прегабалін має лінійну (тобто вищі дози пов'язані з вищою ефективністю) фармакокінетику з >90% біодоступністю, незначним метаболізмом у печінці та відсутністю зв'язування з білками плазми крові. Він характеризується низьким потенціалом взаємодії з іншими ліками, хоча для пацієнтів із нирковою недостатністю рекомендовано коригувати дозу [33]. Тож у цілому переносимість прегабаліну краща порівняно з іншими ліками, що застосовують при лікуванні ГТР [8, 34].

Діапазон доз прегабаліну для лікування ГТР становить від 150 (хоча добова доза 150 мг асоціювалася з повільнішим початком ефективності) до 600 мг/добу, розділених на 2 або 3 прийоми. Дозу 150 мг можна подвоїти через 1 тиждень відповідно до індивідуальної реакції та переносимості, потім з такими самими інтервалами підвищити до 450 та 600 мг/добу.

Підсумовуючи, слід зазначити, що переносимість, ефективність та профіль безпеки прегабаліну у пацієнтів із ГТР добре задокументовані. Незначна взаємодія з іншими лікарськими засобами робить прегабалін особливо показаним у разі порушення функції печінки або супутнього медикаментозного/психофармакологічного лікування. Його можна легко комбінувати з СІЗЗС та НІЗЗМ, з обережністю призначаючи пацієнтам, які зловживали чи продовжують зловживати психоактивними речовинами, а також пацієнтам зі зниженою функцією нирок.

Матеріал підготовлено за підтримки ТОВ «Тева Україна». Інформація є професійною точкою зору автора. Сторони підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Munir S., Takov V. (2022) Generalized Anxiety Disorder. Oct 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Allgulander C. (2010) Morbid anxiety as a risk factor in patients with somatic diseases: a review of recent findings. *Mind Brain*, 1: 1–9.
- Lenze E. (2010) Anxiety disorders in the elderly. In: Stein D., Hollander E., Rothbaum B. (Eds.) *Textbook of Anxiety Disorders*. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing Inc., pp. 651–664.

4. Bandelow B., Michaelis S. (2015) Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 17(3): 327–335.
5. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al. (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 62: 593–602.
6. Richmond-Rakerd L.S., D'Souza S., Milne B.J. et al. (2022) Longitudinal Associations of Mental Disorders With Dementia: 30-Year Analysis of 1.7 Million New Zealand Citizens. *JAMA Psychiatry*, 79(4): 333–340.
7. Andlin-Sobocki P., Wittchen H.U. (2005) Cost of anxiety disorders in Europe. *Eur. J. Neurol.*, 12(Suppl. 1): 39–44.
8. Baldwin D.S., Anderson I.M., Nutt D.J. et al. (2014) Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.*, 28(5): 403–439.
9. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. (2023) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders — Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J. Biol. Psychiatry*, 24(2): 79–117.
10. Bandelow B., Aden I., Alpers G.W. et al. (2021): AWMF-Registernummer 051-028. Deutsche S3-Leitlinie: Behandlung von Angststörungen [Langfassung]. Version 2.0. [Stand: 06.04.2021]. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-028l_S3_Behandlung-von-Angststoerungen_2021-06.pdf.
11. Katzman M.A., Bleau P., Blier P. et al. (2014) Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, 14 (Suppl. 1): S1.
12. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R. et al.; WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD (2012) Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.*, 16(2): 77–84.
13. Slee A., Nazareth I., Bondaronek P. et al. (2019) Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 393(10173): 768–777.
14. Hong J.S.W., Atkinson L.Z., Al-Juffali N. et al. (2022) Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol. Psychiatry*. Mar; 27(3): 1339–1349.
15. Baldwin D.S., Ajel K. (2007) Role of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 3(2): 185–191.
16. www.nice.org.uk/guidance/cg113/chapter/Recommendations#stepped-care-for-people-with-gad.
17. www.bucksformulary.nhs.uk/docs/Guideline_131FM.pdf.
18. Montgomery S.A., Kasper S. (2010) Pharmacotherapy Update: Pregabalin in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *Clin. Med. Insights: Therapeutics*, 2.
19. Generoso M.B., Trevizol A.P., Kasper S. et al. (2017) Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 32(1): 49–55.
20. Lydiard R.B., Rickels K., Herman B. et al. (2010) Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 13(2): 229–241.
21. Montgomery S.A., Herman B.K., Schweizer E. et al. (2009) The efficacy of pregabalin and benzodiazepines in generalized anxiety disorder presenting with high levels of insomnia. *Int. Clin. Psychopharm.*, 24(4): 214–222.
22. Holsboer-Trachsler E., Prieto R. (2012) Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 25: 1–12.
23. Kasper S., Herman B., Nivoli G. et al. (2009) Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 24(2): 87–96.
24. Wittchen H.U., Kessler R.C., Beesdo K. et al. (2002) Generalized anxiety and depression in primary care: prevalence, recognition, and management. *J. Clin. Psychiatry*, 63(Suppl. 8): 24–34.
25. Strawn J.R., Geraciotti L., Rajdev N. et al. (2018) Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin. Pharmacother.*, 19(10): 1057–1070.
26. Frampton J.E. (2014) Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*, 28(9): 835–854.
27. Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S.J. et al. (2003) A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23(3): 240–249.
28. Nutt D., Mandel F., Baldinetti F. (2009) Early onset anxiolytic efficacy after a single dose of pregabalin: double-blind, placebo- and active-comparator controlled evaluation using a dental anxiety model. *J. Psychopharmacol.*, 23(8): 867–873.
29. Feltner D., Wittchen H.U., Kavoussi R. et al. (2008) Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 23(1): 18–28.
30. Montgomery S., Emir B., Haswell H. et al. (2013) Long-term treatment of anxiety disorders with pregabalin: a 1 year open-label study of safety and tolerability. *Curr. Med. Res. Opin.*, 29(10): 1223–1230.
31. Rickels K., Shiovitz T.M., Ramey T.S. et al. (2012) Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 27(3): 142–150.
32. Olivares J.M., Álvarez E., Carrasco J.L. et al. (2015) Pregabalin for the treatment of patients with generalized anxiety disorder with inadequate treatment response to antidepressants and severe depressive symptoms. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 30(5): 265–271.
33. Buoli M., Caldiroli A., Serati M. (2017) Pharmacokinetic evaluation of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 13(3): 351–359.
34. Baldwin D., Woods R., Lawson R. et al. (2011) Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: Systematic review and metaanalysis. *Brit. Med. J.*, 342: d1199.