

Pregabalin jako zneužívaná substance: kazuistiky léčby závislosti

MUDr. Vojtěch Prášil, Mgr. Michaela Prášilová

Psychiatrická léčebna Červený Dvůr

Pregabalin je široce předepisované léčivo ze skupiny antiepileptik s prokázanými protiúzkostnými a analgetickými účinky. V zahraniční literatuře je popisováno jeho zneužívání, a to včetně rozvoje závislosti. Ve dvou kazuistikách popisují autoři příklady z tuzemské praxe. Je popsána jak závislost vzniklá iatrogeně u pacientky bez předchozí psychiatrické komorbidity, tak závislost u polymorfně závislého pacienta s komorbidní depresivní poruchou.

Klíčová slova: pregabalin, závislost, závislost na pregabalinu.

Pregabalin as an abused substance

Pregabalin is a widely prescribed antiepileptic medication with anxiolytic and analgetic effect. Pregabalin abuse and pregabalin addiction are described and studied in literature. In two case studies the authors present cases from the Czech republic. A case of iatrogenic addiction is presented as well as a case of a patient with combined addiction and a comorbid depressive disorder.

Key words: pregabalin, addiction, pregabalin addiction.

V posledních letech začínáme v klinické praxi v Psychiatrické léčebně Červený Dvůr zaznamenávat problémy se zneužíváním pregabalinu. Přicházejí pacienti pregabalin zneužívající i pacienti na pregabalinu závislí. Pregabalin byl schválen pro evropský trh v roce 2004 a téměř ihned začal být v preskripci populární, přesto této problematice nebyl v české literatuře zatím věnován příliš velký prostor.

Pregabalin, analog kyseliny gamma aminomáselné (GABA), je léčivo, které skrz presynaptickou vazbu na alfa2delta podjednotku napětím řízeného kalciového kanálu snižuje uvolňování řady excitačních neurotransmiterů, například glutamátu, noradrenalinu a substance P. Tímto působením v centrální nervové soustavě dochází k anxiolytickému, antikonvulzivnímu a analgetickému efektu (1). Jedná se o látku schválenou k použití v neurologických indikacích v monoterapii při léčbě periferní i centrální neuropatické bolesti, na-

příklad při diabetické neuropatii nebo při fibromyalgii. Dále se používá jako přídatná terapie při epilepsii a v monoterapii také v psychiatrii při léčbě generalizované úzkostné poruchy. Veškeré indikace jsou u dospělé populace (2). Farmakokinetické vlastnosti pregabalinu jsou lineární a interindividuálně minimálně variabilní, proto je snadno predikovatelná plazmatická koncentrace. Biologická dostupnost při perorálním podání je větší než 90 % a z většiny není pregabalin metabolizován. Z krve je eliminován renální sekrecí, aniž by byl metabolizován v játrech, neváže se na plazmatické bílkoviny, jeho clearance je tedy v korelaci s clearance kreatininu (3).

Pregabalin je pro uživatele široce dostupnou psychoaktivní látkou, jejíž preskripce dlouhodobě strmě vzrůstá z úvodních 0,3 milionů doporučených denních dávek za rok 2005 až po 21,9 milionů doporučených denních dávek za rok 2020 (6).

Stran možností zneužívání pregabalinu lze z klinické praxe vyzorovat zejména jeho užívání v dávkách vyšších než dávkovací rozmezí, a to nejčastěji v běžné aplikační podobě (tablety, kapsle). Zachyceny byly i jednotlivé případy intranasálně aplikujících uživatelů. Změnou metody aplikace dochází k subjektivně prožívané změně charakteru účinku, zejména se zrychluje nástup efektu. Na detoxifikačním oddělení naší nemocnice se u pacientů nejčastěji setkáváme s užíváním dávek v rozmezí 2–4 g pro die. Pozorujeme zde zřetelný trend nárůstu užívání pregabalinu jako návykové látky, a to zejména ve vězeňské subpopulaci.

V české literatuře se lze dočíst o absenci odvykacího stavu a snadnosti vysazování při postupné redukci dávky (1). Zahraniční literatura přináší ale i opačné zkušenosti, a to jak formou přehledových článků, tak v kazuistikách (7, 9). Jako problematická se ukazuje preskripce pregabalinu zejména u lidí s historií užívání či

experimentování s návykovými látkami, kdy je autory doporučováno pregabalín nenasazovat či nasazovat za přísného dohledu (4, 5, 10). V animálních modelech se závislostní chování prokázalo pouze při užívání vyšších dávek pregabalínu (8). Jsou popisovány případy rozvoje psychiatrických příznaků z odnětí u pacientů, u kterých byl pregabalín nasazován v jiné somatické indikaci (7).

Publikaci kazuisticky popisující zneužívání pregabalínu domácí literatura nenabízí. V následujících kazuistikách popisujeme dva nejčastější případy rozvoje závislosti v podmínkách ČR. První kazuistika reprezentuje iatrogenní závislost, se kterou je možné se v ambulantní praxi setkat často, ve druhém případě pak zkříženou závislost a její podobu u uživatele dlouhodobě a polymorfne závislého.

Kazuistika 1

První pacientkou je 36letá sanitářka, k prvnímu kontaktu dochází rok po ukončení druhé rodičovské dovolené. Dle anamnézy se mimo drobných sportovních úrazů dosud s ničím závažnějším neléčila, interně je zdravá, ani psychiatricky sledována dříve nebyla. Má dvě děti, čtrnáctiletou dceru a čtyřletého syna, žije 16 let ve stabilním manželství. Nejvyšší dosažené vzdělání je středoškolské – zdravotnické, které absolvovala v rodné středoevropské zemi. Pracuje jako sanitářka ve směnném provozu v menší regionální nemocnici, práce je fyzicky náročná, ale subjektivně uspokojující. O svůj zdravotní stav dbá velice pečlivě, až úzkostlivě. Dle svých slov provozuje aktivní životní styl, turistiku, dbá na vyváženost diety, udržuje se v kondici. V rodinné anamnéze se nevyskytuje dědičná zátěž, pouze starší bratr v pubertě experimentoval s drogami.

Pacientka vyhledala psychiatrickou péči na základě doporučení praktické lékařky. Popisuje neschopnost vysazení pregabalínu, vstupně užívala 600 mg, při bolestech zad nebo úzkosti i více, v maximech při stresu ale navyšovala až na 2400 mg. Dva roky před setkáním se u pacientky rozvinulo mírné lumbago, připisovala jej fyzicky náročné práci, kterou na částečný úvazek vykonávala již během rodičovské dovolené. Došlo k rychlému zahájení rehabilitace, přesto popisovala zhoršení bolesti, což přetrvávalo několik měsíců. Od té doby dva roky neustále rehabilitovala, s přerušením během pandemie covidu-19. Při již probíhající rehabilitační péči

byla pro bolest opakovaně komplexně vyšetřena jak ortopedicky, tak neurologicky, třikrát i na různých pracovištích neurologicky krátkodobě hospitalizována. Absolvovala četná zobrazovací vyšetření bez nálezu zřejmé patologie. Neurology jí byla postupně nasazena medikace jak pregabalínem, tak opioidy. Postupně došlo stran bolesti a potíží se zády k úpravě stavu a po roce terapie bolest odezněla. Vysazení opioidů poté proběhlo pod vedením neurologa v průběhu dvou měsíců bez komplikací. Pregabalín se i přes přání pacientky ale nedařilo snižovat, při snížení dávky pod 300 mg docházelo k rozvoji úzkosti, nespavosti a návratu bolesti zad. Po dvou letech proto zahájila psychiatrickou ambulantní péči a souběžně i terapeutickou práci s adiktologem. Při dávce 300 mg pregabalínu jsem tedy přistoupil k přimedikování sertralinu pro výše zmíněnou symptomatiku a postupoval s titrací k dávce 150 mg pro die. Pro nespavost došlo při jedné z počátečních kontrol k zařazení mirtazapinu v dávce 15 mg pro die. Postupně se v průběhu dalších čtyř měsíců dařilo pregabalín snižovat ve skocích nejprve o 50 mg a 14 dní a od dávky 100 mg rychlostí 25 mg za 14 dní. Takto se podařilo snížit dávku pregabalínu na 50 mg, podávanou ve 2 dílčích dávkách. V psychicky zátěžových situacích, například při běžné nemoci dítěte, ale opakovaně došlo k relapsu užívání vyšších dávek. Zdroj zisku medikace pacientka uvedla pouze nekonkrétně „z práce“. Po prodělání těžkého průběhu covidové infekce se na čas pro rekurenci původní bolesti zad vrátila i do péče centra léčby bolesti. Podařilo se již rychleji snížit pregabalín postupně až na 25 mg pro die, který se poté s intenzivní psychoterapeutickou podporou adiktologa podařilo zcela vysadit. Po vysazení i této minimální dávky ale došlo k významnému zhoršení úzkosti a nespavosti. Pacientka toto období s podporou terapeuta, zmíněné antidepresivní medikace a s pomocí 21denní pracovní neschopnosti překlenula. Celková doba léčby až do úplného vysazení pregabalínu je 15 měsíců. Od té doby pacientka rozvolnila frekvenci návštěv a dosud 13 měsíců abstínuje.

Kazuistika 2

Druhým pacientem je 37letý sociálně sehlávající svobodný muž, OSVČ s minimálními příjmy. Pacient je opakovaně hospitalizovaný v PL Červený Dvůr pro syndrom polymorfní

závislosti. Při prvním kontaktu udává jako dominantní problém závislost na tramadolu, který při nástupu k první detoxifikaci zneužíval třetím rokem. Pregabalín jako problém připouští až v pozdějších fázích léčby.

Otec pacienta se pohyboval v kriminálním podsvětí, psychiatricky se neléčil. Nestýká se. Matka pacienta je zdravá, pracuje v maloobchodě. Je prostřední z pěti bratrů, jeden z nich je rovněž drogově závislý. V dětství byl vychováván v rizikovém prostředí, obklopen prostitucí a zneužíváním návykových látek, rodiče podnikali v oblasti nočních klubů. Dětství popisuje jako kruté, násilné. Otce vnímá jako trestajícího, matka chránila rodinu i za cenu porušování běžných společenských norem. Již během školní docházky vnímal u sebe zvýšenou úzkostnost, kterou v souladu s výchovou popíral a kompenzoval agresí a poruchami chování. Dokončil pouze základní vzdělání, střední hotelovou školu pro problémy s autoritami nedokončil. Vztahy se sourozenci jsou komplikované, s většinou se stýká minimálně. Zprvu pracoval v uvádějším podnikání rodičů, poté založil vlastní úklidovou firmu, která nikdy příliš neprosperovala. 8 let byl členem křesťanské sekty, pro abúzus byl ze společenství vyloučen. Intimním vztahům se spíše vyhýbá, měl v životě dvě stálé partnerky, obě z prostředí prostituce, děti nemá. V poslední dekádě žil převážně sám, přes výše popsané životní peripetie se pěstounsky ujal své neteře, když jeho bratr nastupoval do výkonu trestu, v této nelehké roli pěstouna obstál. Somaticky je kromě běžných alergií zdravý, psychiatricky se 7 let ambulantně léčí s depresí. Pro depresivitu nikdy hospitalizován nebyl. Zahájení ambulantní léčby deprese o rok předchází začátku abúzu. Zprvu mu byla nasazena SSRI, subjektivně bez efektu. Stejně bez efektu dle pacienta později i SNRI. Ústup depresivity subjektivně vnímal pouze při užití pregabalínu či tramadolu. S návykovými látkami experimentoval již v adolescenci, v rané dospělosti pak popisuje období intenzivnějšího užívání – zhruba do 25 let věku. Zprvu užíval zejména alkohol, posléze v kombinaci s THC. Postupně přidával pervitin, který cca půl roku užíval denně. Intravenózně si drogy nikdy neaplikoval. Experimentálně v té době užíval i kokain, halucinogeny či opiáty. Kolem 25. roku života přestal s drogami svépomocí. Po setkání s vírou 8 let plně abstinoval, relaps přišel po výše popsaném depresivním propadu.

První pokus o ústavní detoxifikaci skončil po devíti dnech negativním reverzem. Po dimisi došlo k rychlé recidivě abúzu, v této době se ošetřujícímu lékaři o pregabalínu ještě nezmiňuje. O rok později je opět na vlastní žádost přijat k léčbě závislosti, stále subjektivně v popředí zůstává zneužívání tramadolu. Po měsíci tuto léčbu po domluvě s terapeutickým týmem přerušuje s plánem časného návratu. K dokončení léčby ale nenastoupil kvůli rychlé recidivě. Terapeutický tým o zneužívání pregabalínu v této, ani v následující léčbě opět neinformuje, dle pozdějších rozhovorů ale v této době již pregabalín mimo léčebnu pravidelně užívá a pokaždé abstinenci poruší nejprve užitím většího množství pregabalínu. O další rok později opět nastupuje k léčbě závislosti, stále subjektivně v popředí tramadol. V mezidobí dochází k dalšímu životnímu propadu, při detoxifikaci se již objevují těžší, komplikované odvykávací stavy včetně epileptických záchvatů. Tuto třetí léčbu již řádně dokončuje a navazuje i v ambulantním doléčování. Po 2 měsících od řádného ukončení léčby přijíždí dle dohody na opakovací léčbu, při příjmu proklamuje abstinenci. Vstupní kontrolní toxikologie byla negativní, neb jsme o zneužívání pregabalínu stále nevěděli, a tudíž jeho přítomnost netestovali. Za hospitalizace byla zachycena mezi spolupacienty nepřiznaná manipulace s pregabalinem a opakovací léčba byla pro porušení pravidel terapie předčasně

ukončena. Záhy došlo k plnému rozvoji recidivy jak na tramadolu, tak pregabalínu. Terapeutický vztah jsme ale nepřerušili, a tak o půl roku později absoluuje pacient další, tentokrát měsíční posilovací pobyt. Při tomto pobytu je již zřejmé i role pregabalínu v pacientově závislosti. Ukazuje se, že od počátku při recidivách docházelo vždy nejprve ke zneužívání pregabalínu, což pacient nevnímal jako problém, a toto postupně vedlo přes navyšování dávek až k užití tramadolu a rozvoji plné recidivy. Při posledním pobytu jsme během dvou týdnů postupně pregabalín zcela vysadili. Z počáteční předepisované dávky 600 mg probíhalo snižování o 150 mg každé tři dny, souběžně byl detitrován i tramadol. Po celou dobu, kdy byl pacient v kontaktu s léčebnou v Červeném Dvoře, užíval antidepresivní medikaci. Ta byla opakovaně měněna. Spektrum léků, které se svým ambulantním psychiatrem a i během pobytů v léčebně vyzkoušel, sahá od tricyklických antidepresiv přes SSRI až k SNRI. Ke konci poslední léčby se ustálila medikace na kombinaci 75 mg anafanilu na noc a 40 mg paroxetinu ráno.

Po poslední léčbě navazuje i intenzivnější ambulantní terapii se zaměřením na užívání pregabalínu s pravidelným testováním včetně ověřování přítomnosti pregabalínu. Od poslední léčby dochází k mírnému životnímu zlepšení, trvale ale s propady nálady. Po roce od ukončení

léčby proběhla jedna jednorázová recidiva zneužití pregabalínu, rozvoj plné recidivy se podařilo ambulantně zastavit.

Závěr

Pregabalín je gabapentinoid, využívaný při léčbě epilepsie a bolesti a v psychiatrii při léčbě úzkostných symptomů. Jeho preskripce od uvezení na trh strmě vzrůstá. Při dlouhodobém užívání přináší jeho konzumace významně menší množství negativních dopadů na život pacienta než starší anxiolytická mediace, tj. benzodiazepiny či barbituráty. Přesto není zcela bez komplikací a je nutné zvažovat i jiné farmakologické intervence, například nasazení či změnu antidepresiv, případně volit nefarmakologické terapie zvládání úzkosti. Vysazování pregabalínu může být velice protrahované a vyžadovat terapeutickou podporu, jak ukazuje první kazuistika. Ta dále poukazuje na výhodnost pomalé detitrace pregabalínu vhodně doplněné podpůrnou psychoterapií. Při kombinované závislosti je nutné zvažovat a monitorovat i užívání pregabalínu pro riziko rozvoje plných recidiv, jak demonstruje kazuistika druhá.

Pregabalín má nesporně v současné farmakoterapii úzkosti své místo, nicméně nelze opomíjet rizika spojená s jeho rozšířenou preskripcí, a to zejména rizika v subpopulaci závislých. O těchto rizicích v současné době nejsou dostatečně informováni ani pacienti, ani lékaři.

LITERATURA

1. Mohr P, et al. Klinická psychofarmakologie. Maxdorf. 2017;441-443.
2. www.sukl.cz
3. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalín and gabapentin. *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49(10):661-669.
4. Bonnet U, Richter EL, Isbruch K, et al. On the addictive power of gabapentinoids: a mini-review. *Psychiatr Danub*. 2018;30(2):142-149. doi: 10.24869/psyd.2018.142. PMID: 29930223.
5. Bonnet U, Scherbaum N. How addictive are gabapentin and pregabalín? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(12):1185-1215. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.08.430. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28988943.
6. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K, et al. Zpráva o problematickém užívání psychoaktivních léků v České republice 2021. Praha: Úřad vlády České republiky. 2021. Available from: <https://www.drogy-info.cz/publikace/vyrocní-zpravy/zprava-o-problematickem-uzivani-psychoaktivnich-leku-v-ceske-republice-2021/>.
7. Ishikawa H, Takeshima M, Ishikawa H, et al. Pregabalín withdrawal in patients without psychiatric disorders taking a regular dose of pregabalín: A case series and literature review. *Neuropsychopharmacology Reports*. 2021;41(3):434-439.
8. Althobaiti YS, et al. Pregabalín: potential for addiction and a possible glutamatergic mechanism. *Scientific Reports*. 2011;9(1):1-8.
9. Sahu S, Kumar S, Chaudhury S, et al. A case of pregabalín addiction. *Industrial Psychiatry Journal*. 2021;S352-S353.
10. Schifano F. Misuse and abuse of pregabalín and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs*. 2014;28(6):491-6. doi: 10.1007/s40263-014-0164-4. PMID: 24760436.