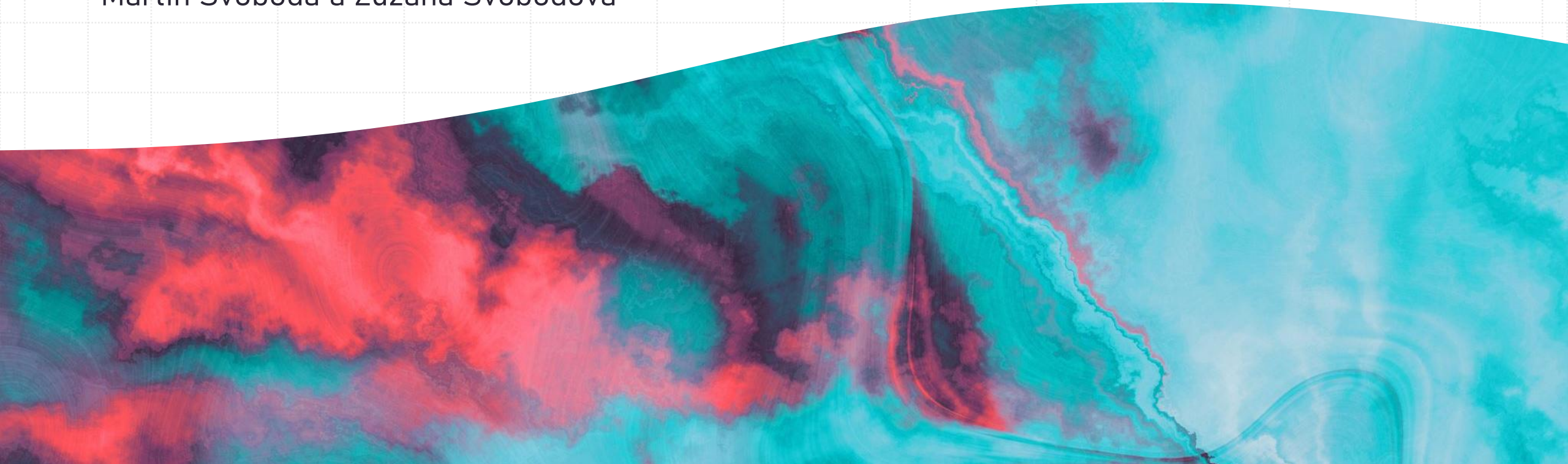




# Gabapentin a pregabalin

Možnosti a rizika

Martin Svoboda a Zuzana Svobodová



# Curriculum vitae

## MGR. ZUZANA SVOBODOVÁ, PH.D.

- Farmaceutická fakulta v HK, Univerzita Karlova
- Katedra biologických a lékařských věd
- Fakulta chemicko-technologická Univerzita Pardubice
- Analýza biologických materiálů
- Garantka předmětů buněčné biologie
- Farmakoterapie závislostí a lékové závislosti



FARMACEUTICKÁ FAKULTA  
V HRADCI KRÁLOVÉ  
Univerzita Karlova

## MGR. ET MGR. MARTIN SVOBODA

- Vystudoval Adiktologii, Sociologii, Gender Studies a Učitelství pro 2. stupeň
- V oboru pracuje 20 let
- Adiktolog ve Věznici Pardubice a v Centru pro duševní zdraví Pardubice
- Zajímá se o pacienty s duální diagnózou
- Výkonný výbor České asociace adiktologů (ČAA)



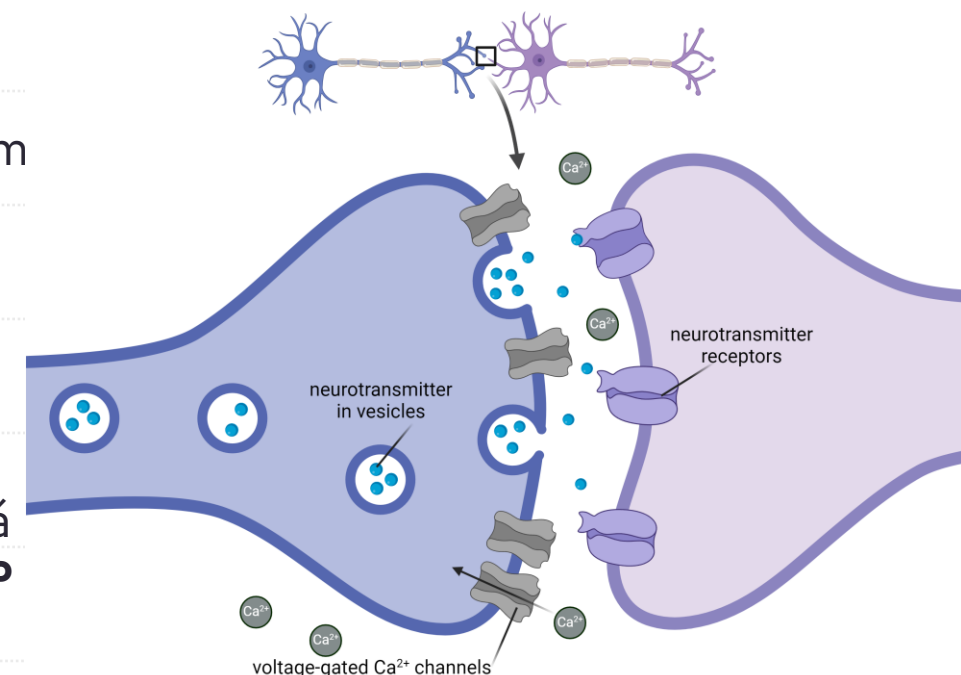
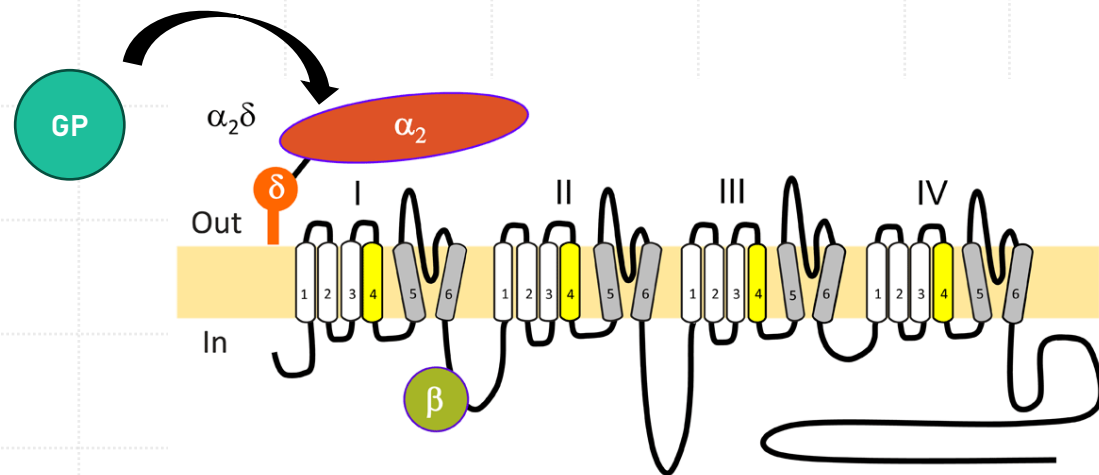
Vězeňská služba  
České republiky



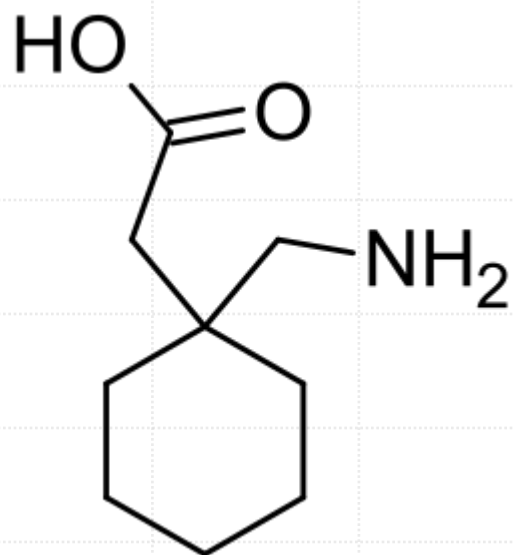
PÉČE  
O DUŠEVNÍ  
ZDRAVÍ

# Gabapentin (GP) a Pregabalin (PG)

- Syntetická výroba, antikonvulzivum
- **Mechanismus účinku:**
  - není přímým blokátorem kalciových kanálů
  - Narušení regulační funkce  $\alpha_2\delta$  proteinu a jeho interakce s jinými proteiny = **snížení aktivace kalciových kanálů = snížené uvolňování neurotransmitéru** (glutamát, substance P) v CNS
  - je modulace napěťově řízených kalciových kanálů, především  $\alpha_2\text{-}\sigma$  podjednotky, ke které má **pregabalin 3-10x vyšší afinitu, než gabapentin**
  - Předpokládají se jeho další mechanismy účinku PG, kterými má navrch oproti gabapentinu – **analgetická účinnost i tam, kde GP byl rezistentní**
  - **Nejsou metabolizovány játry, vylučují se nezměněny močí**



# Gabapentin





# Gabapentin (GP)

- Syntetická výroba, anti-konvulzivum
- Paralela ke GABA (gama-aminomáselná kyselina, inhibiční neurotransmitér CNS)
- **Gabapentin – Neurontin** (1997), **Teva** (2005), **Gabanox** (2007) či **Grimodin** (2009)
- Indikace: Epilepsie (není lék první volby), neuropatická bolest (75% preskripcí)
- Kontraindikace: Akutní pankreatida, užívání opioidů, respirační deprese, možnost zneužití a závislosti
- Příznaky z vysazení: do 48 h, úzkost, insomnie, nauzea, bolesti, pocení, třes, bolest hlavy, deprese, neobvyklé pocity, závrať a malátnost
- Nežádoucí účinky lze minimalizovat pomalou titrací (ospalost, útlum, závratě a zvýšená slabost)
- Velkou výhodou – **skoro nulový interakčním potenciálu** (nepodléhá jaternímu metabolismu), žádoucí u pacientů s polyterapií, komorbiditami
- V porovnání s jeho nástupcem pregabalinem (2005) **nižší účinky antikonvulzivní, analgetické i anxiolytické** (nižší afinitou k  $\alpha 2$ - $\sigma$  podjednotce kalciových kanálů)

# Gabapentin: Od léku k droze

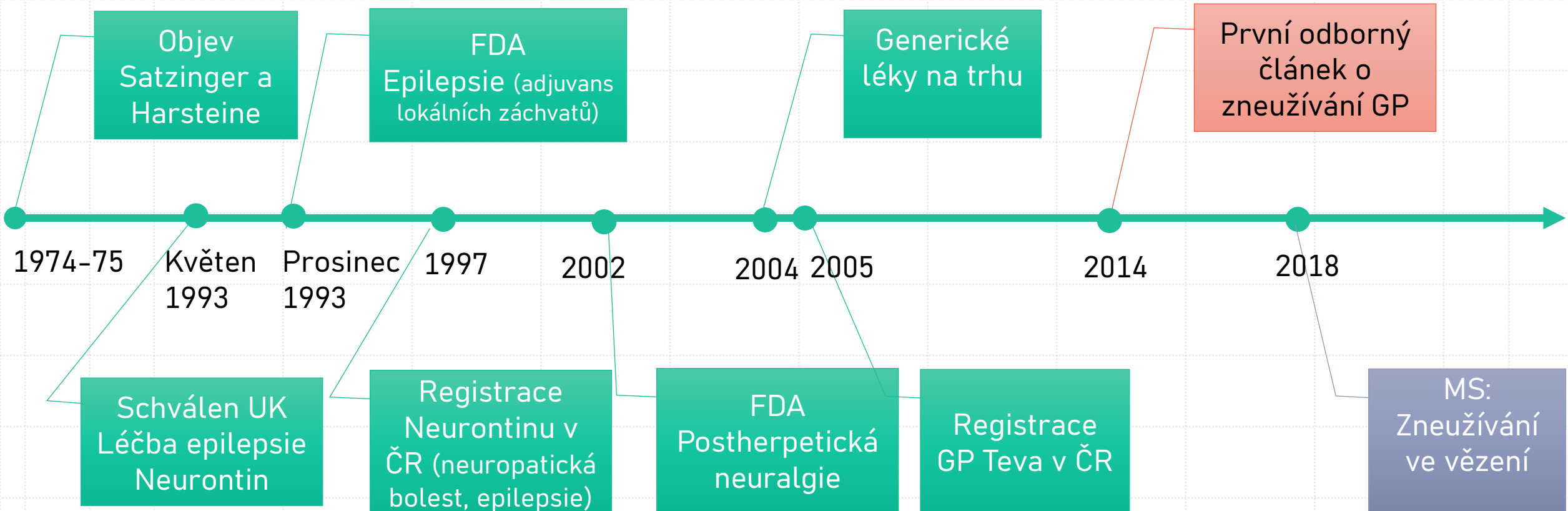
PSYCHOPHARMACOLOGY | ■

## Gabapentin: Can It Be Misused?

Robert H. Howland, MD

Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services, 2014;52(1):12-15

📄 Cite this article · Published Online: December 13, 2013 · <https://doi.org/10.3928/02793695-20131213-01>

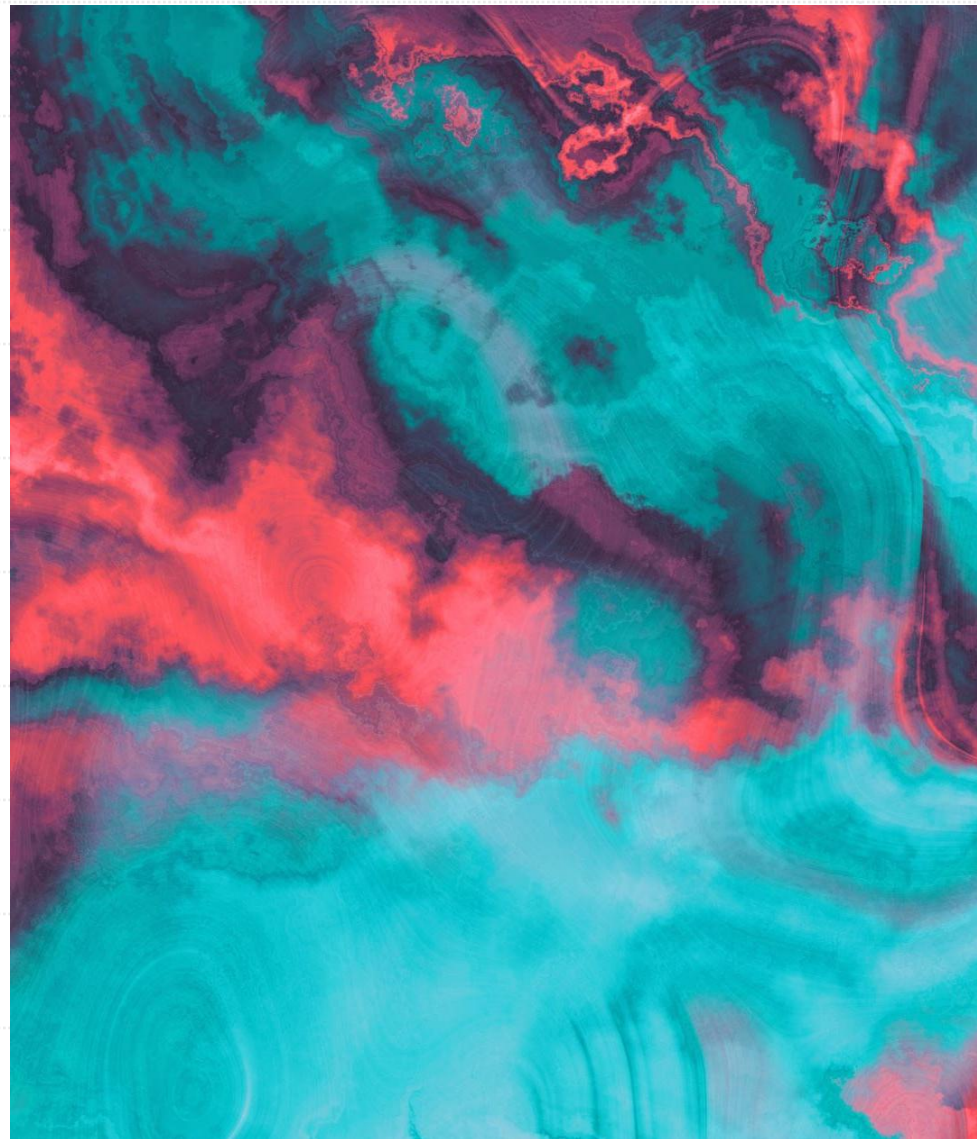
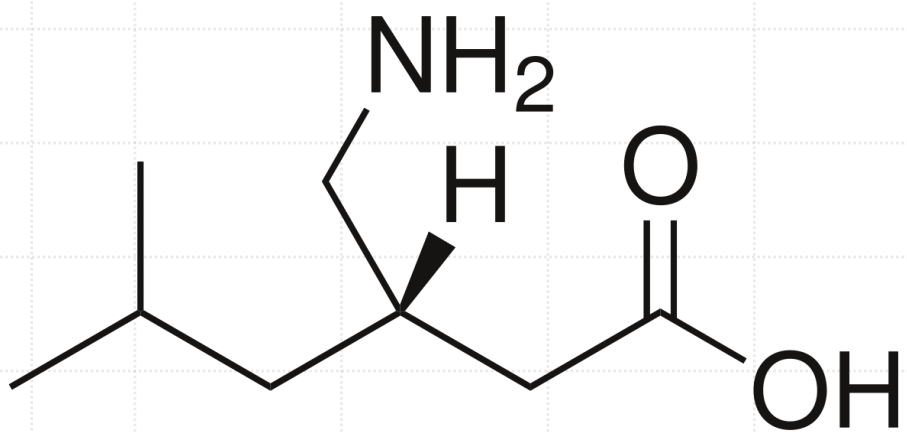




# Gabapentin (GP)

- Léčba epileptických záchvatů, neuropatických bolestí, syndrom neklidných nohou, postherpetická neuralgie, diabetické neuralgie
- Off label: fibromyalgie, bipolární porucha, úzkostné poruchy, rezistentní depresiva, poruchy nálady, syndrom dráždivého tračníku, pooperační analgezie, profylaxe migrény, intersticiální cystitida, bolestivá diabetická neuropatie, sociální fobie, generalizované tonicko-klonické záchvaty, svědění, nespavost, posttraumatická stresová porucha (PTSD) a refrakterní chronický kašel a postmenopauzální vazomotorické symptomy
- Léčba abstinčních příznaků při odvykání alkoholu
- Neúčinný u ALS (amyotrofická laterální skleróza), ale částečně účinná u esenciálního tremoru (lék první volby primidon a metipranol)

# Pregabalin

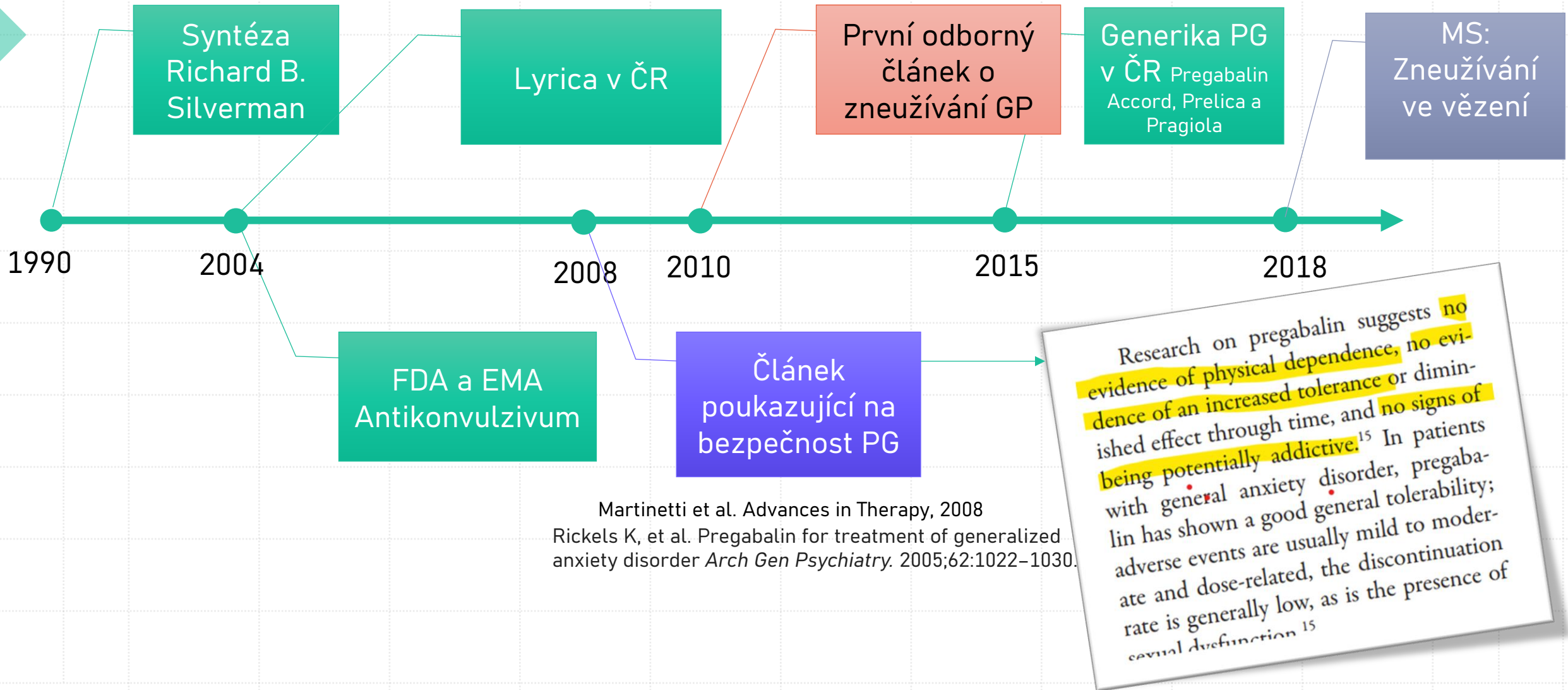


# Pregabalin



- 13x vyšší afinita k  $\alpha 2\delta$  proteinu
- Stejný mechanismus účinku jako GP, plus další interakce, protože širší paleta tlumení bolesti
- Vyšší obliba než GP, lepší očekávané účinky
- Obliba GP a PG stoupá, snadněji dostupné než opiáty
- Může předepsat PL
- **Lyrica (2004), Pregabalin Accord (2015), Prelica (2015), Pragiola (2015), Siranalen (2016), Kartesada (2017), Naxalgan (2018)**

Schwan, S., Sundström, A., Stjernberg, E. *et al.* A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 66, 947–953 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0853-y>



Schwan, S., Sundström, A., Stjernberg, E. *et al.* A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 66, 947–953 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0853-y>

Syntéza  
Richard B.  
Silverman

Lyrica v ČR

První odborný  
článek o  
zneužívání GP

Generika PG  
v ČR Pregabalin  
Accord, Prelica a  
Pragiola

MS:  
Zneužívání  
ve vězení

1990

2004

2010

2015

2018

## Spotřeba pregabalinu:

- Po nástupu generik v roce 2015 spotřeba vzrůstá (2,04 → 3,97 DID během 3 let).
- Mnohé země – zvýšené předepisování, je třeba sledovat

Martinetti et al. *Advances in Therapy*, 2008

Rickels K, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1022–1030.

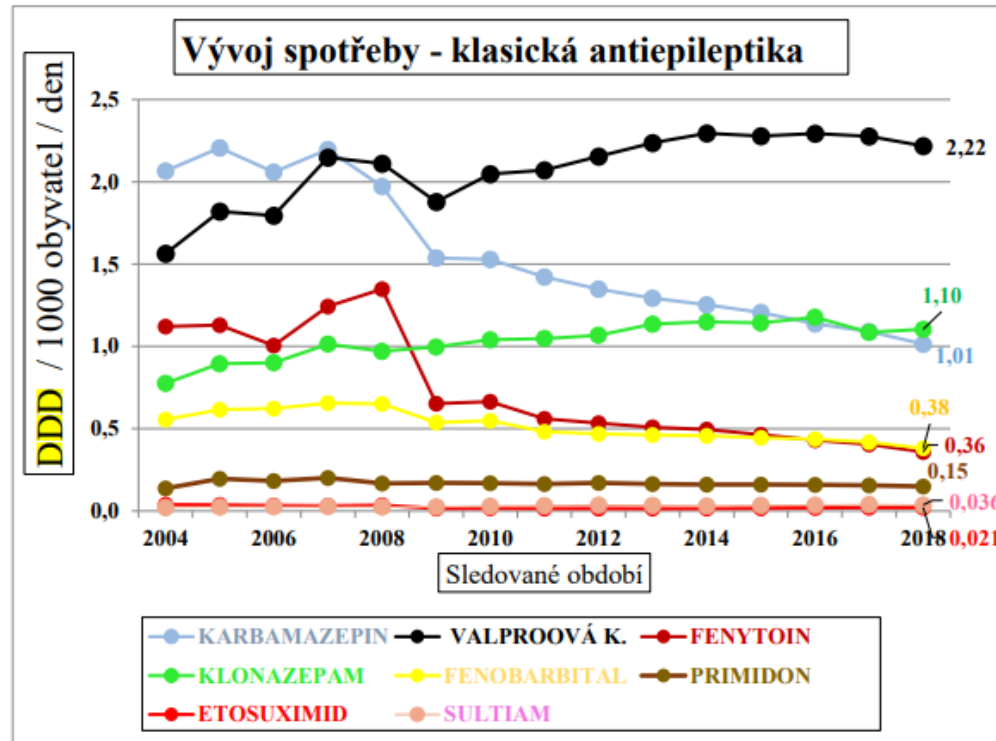


# Pregabalin

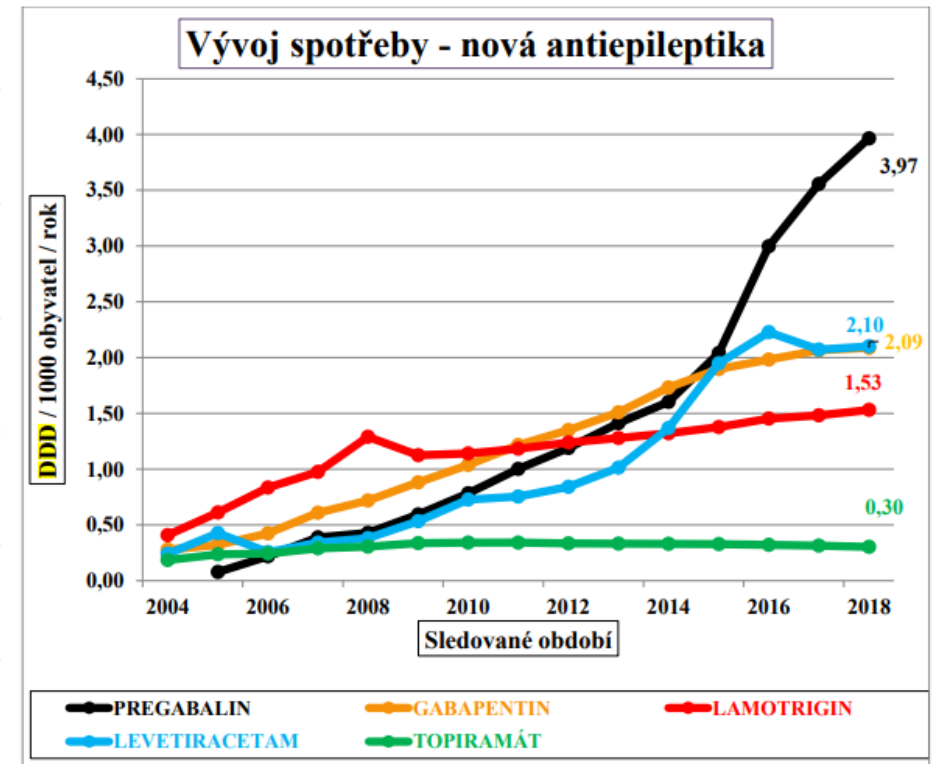
- V ČR: **Neuropatická bolest, epilepsie a generalizovaná úzkostná porucha**
- **Off-label:** generalizovaná úzkostná choroba, sociální úzkost, bipolární porucha, nespavost a chronická bolest
- I pro PG: vysazovat postupně, min. 1 tt, na začátku léčby nutno informovat pacienta
- Příznaky z vysazení: naznačující fyzickou závislost: **insomnie, bolest hlavy, nauzea, úzkost, průjem, příznaky podobné chřipce, nervozita, deprese, bolest, epileptické záchvaty, hyperhidróza a závratě**
- **Přibývání na váze, angioedém, závratě, somnolence, ztráta vědomí, zmatenost a porucha mentálních funkcí**
- Rozmazané vidění, selhání ledvin, záchvaty (vč. grand mal), sebevražedné sklony, snížená funkce dolní části trávicího traktu (zácpa)
- **Riziko: Respirační deprese, kombinace s opioidy - útlumu CNS (selhání dýchání – kóma – smrt), zesílení účinky ethanolu a lorazepamu (BDZ)**
- Hlášeny případy zneužití nebo závislosti

# DP: Stuchlíková K. (2020, FaF UK), doc. Malý

Graf č. 2 – Vývoj spotřeby jednotlivých klasických antiepileptik v letech 2004-2018



Graf č. 5 – Vývoj spotřeby nových antiepileptik v letech 2004-2018



Definovaná denní dávka (DDD)

Spotřeba antiepileptik během tohoto období vystoupla ze 7,44 na 15,87 DDD/1000 obyvatel (cca 2krát)  
PG: 3,97 DDD/1000 obyvatel ~ 37,5 % celkové spotřeby všech nových antiepileptik, v celkové spotřebě 25%

# Závěry DP: Vývoj spotřeby antiepileptik

- Nejužívanějšími léčivy v indikaci epilepsie jsou v současné době kyselina valproová, levetiracetam, lamotrigin a karbamazepin (novější vs. klasická)
- PG v indikaci epilepsie minimální (přídavné terapie pro fokální záchvaty) vs. **terapie neuropatické bolesti, léčba generalizované úzkostné poruchy (75%)**
- Řada zemí v posledních letech hlásila zvýšenou úroveň předepisování, čemuž by se měla věnovat pozornost.
- **Časté zmínky, že PG má potenciál ke zneužívání. Toto riziko je nízké oproti benzodiazepinům, opioidům či jiným látkám se sklonem k rozvoji závislosti.**
- Byly popsány případy zneužívání pregabalínu pravděpodobně pro jeho vedlejší psychotropní účinky jako jsou pocity euforie, abnormálního myšlení, depersonalizace a amnézie, jež někteří pacienti vzácně popisovali.
- **Lékaři zvýšená opatrnost u osob, které s anamnézou abúzus léků, či alkoholu.**
- **PG indikační omezení úhrady u epilepsie, neuropatické bolesti a generalizované úzkostné poruchy – musí být předepsán neurologem/psychiatrem**
- **V indikaci neuropatické bolesti může být předepsán i praktickým lékařem. To samé platí pro GP.**
- **Nárůst spotřeby antiepileptik ovlivněno zejména novými antiepileptiky, hlavně pregabalin a gabapentin.**
- Jejich vysoké spotřeby v posledních letech ale nereflektují nárůst onemocnění epilepsie.
- **PG a GP hojně využíváné v jiných indikacích (neuropatická bolest) – nárůst koreluje s rozšířením indikačního spektra mimo oblast epileptologie.**
- Jsou dnes používány také v psychiatrii – valproová kyselina, lamotrigin pro bipolární poruchu, pregabalin – u generalizované úzkostné poruchy, u neuropatické bolesti – pregabalin, gabapentin a v menší míře i karbamazepin a také v profylaxi migrény – topimarát.

# KLINICKÁ ČÁST



# PREGABALIN – ZNEUŽÍVÁNÍ

- Na „ulici“ je stále oblíbenější, zejména v USA
- Při rozdrcení a šňupání má podobný účinek jako kokain
- Nitrožilní užití – podobný efekt jako pervitin
- Kombinace s opiáty – zesílen účinek opiátů, hrozí riziko předávkování – útlum CNS
- Riziko předávkování/úmrtí se zvyšuje při kombinaci s alkoholem
- Závislost vzniká snadno/rychle – pregabalin může ovlivňovat neurotransmitery v mozku a napodobovat přirozeně se vyskytující chemickou látku v mozku



# ATRAKTIVITA PREGABALINU



- Specifická subpopulace
- Nástup účinku do hodiny
- Sniff – několik minut
- Euforie a aktivizace
- Účinek se s dávkou lineárně zvyšuje
- Jízda nad 1000/1500 mg
- Preferována je ranní dávka
- Není popsán stropový efekt
- Gabapentin má stropový efekt, proto je pregabalin preferován
- U užívání pregabalinu nejsou potíže se spánkem, ani palpitace ani paradoxní reakce
- Adiktivní potenciál pregabalinu - výrazný craving
- Cena za 150 mg tabletu je 200 Kč (VTOS obdobně)

# ▶ PREGABALIN A VEZEŇSKÁ POPULACE

- Současnost – nejužívanější a nejžádanější lék
- S léčivem je zacházeno jako s návykovou látkou
- Lék je užíván jinými cestami – snif, méně často z alobalu
- Násobně je překračována doporučená dávka
- Platidlo – místo tramalu či BZD
- Ceněn pro nabuzení a aktivaci





# KAZUISTIKA

- 35 let věku, druhý VTOS
- Polymorfní uživatel, preference stimulancí, IV v anamnéze
- Somaticky zdrav
- Diagnóza „F“ – mimo adi - nikoliv
- Psychiatrická pobytová léčba nikoliv
- Psychiatrická ambulantní ano – mezi první a druhým VTOS – „GAD“
- Ve věznici chce dál brát, ale nechce mít pozitivní test
- Bral v prvním VTOS, bral teď venku, tak proč mu to nedáme
- Potřebuje tak 2500 mg denně minimálně
- Kupuje od ostatních, tahá peníze z rodiny (v base není jídlo)
- Páchá další trestnou činnost – zvýšená ostraha – bez kontaktu



# Děkujeme

*Martin Svoboda*

*Adiktolog*

*Vězeňská služba Pardubice a PDZ Pardubice*

*Zuzana Svobodová*

*FaF UK v HK*

*svobozu@faf.cuni.cz*

