Türk Psikiyatri Dergisi 2015;26(3):217-20

Pregabalin Bağımlılığı: Olgu Sunumu

Dr. Ebru ALDEMİR[1], Dr. Ayşe Ender ALTINTOPRAK[2], Dr. Hakan COŞKUNOL[3]

ÖZET

Pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltarak etki eden yeni kuşak bir antiepileptiktir. Ülkemizde periferik nöropatik ağrı, yaygın anksiyete bozukluğu, fibromiyalji ve parsiyel epilepsili yetişkin hastalarda ek tedavi olarak 150-600 mg/gün dozunda kullanımı onaylanmıştır. Bağımlılık alanında yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde benzodiyazepin bağımlılığı ile yoksunluğunda ve alkol bağımlılığında relapsları önlemede faydalı olduğuna dair deneysel çalışmaların mevcut olduğu görülmektedir. Ancak son dönemde pregabalinin kötüye kullanım potansiyeli olduğuna dair olgu sunumları artmaktadır. Bu yazıda, pregabalin bağımlısı bir olgu bildirilmiştir. Altta yatan alkol ve çoklu madde bağımlılığı ile yaygın anksiyete bozukluğu belirtilerinin pregabalin bağımlılığı gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmüştür. Pregabalin kullanımını sonlandırdığında şiddetli yoksunluk belirtileri yaşadığını ifade eden olgunun, kliniğimize başvurduğunda mevcut olan paroksetin tedavisine, bupropion ve düşük doz ketiapin eklenmiş, pregabalin kademeli olarak azaltılıp kesilmiştir. Bu tedaviyle pregabalin kullanım bozukluğu açısından bir aydır remisyondadır. Farklı psikiyatrik hastalıklarda kullanımı açısından umut vadeden pregabalin, özellikle madde kullanım bozukluğu öyküsü olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Pregabalin, madde bağımlılığı, anksiyete bozuklukları

SUMMARY

Pregabalin Dependence: A Case Report

Pregabalin is a new generation antiepileptic that exerts its effect by decreasing the release of such neurotransmitters as glutamate, noradrenaline, and substance P. Pregabalin can be prescribed in Turkey at 150-600 mg to treat neuropathic pain, generalized anxiety disorder, and fibromyalgia, and as concomitant therapy in adult patients with partial epilepsy. Experimental studies have shown that pregabalin could be beneficial in the treatment of benzodiazepine dependence and withdrawal, as well as for relapse prevention in patients with alcohol dependence. Nonetheless, the number of case reports on the abuse potential of pregabalin has increased. Herein we present a patient with pregabalin dependence. The patient's underlying alcohol and polysubstance dependence, and symptoms of generalized anxiety were thought to contribute to the development of pregabalin dependence. The patient reported that he had experienced severe withdrawal symptoms when he tried to stop using pregabalin. Bupropion and low-dose quetiapine were added to his paroxetine treatment, and pregabalin was discontinued gradually. Following this treatment the patient had not exhibited any signs of pregabalin dependence for one month. Although pregabalin is a promising drug for various psychiatric disorders, it should be used carefully in patients with a history of substance dependence.

Key Words: Pregabalin, substance dependence, anxiety disorders

Geliş Tarihi: 04.10.2013 - **Kabul Tarihi:** 12.02.2014

[1]Uzm., Ege Üniv. Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Araştırmaları Enstitüsü, [2]Doç., [3]Prof., Psikiyatri AD., Ege Üniv. İzmir.

Dr. Ebru Aldemir, e-posta: *ozturk.ebru2000@gmail.com*

doi: 10.5080/u7746

GİRİŞ

Pregabalin, gamma-aminobütirik asit analoğu yeni kuşak bir antiepileptiktir. Mekanizması çok açık olmamakla birlikte voltaja duyarlı kalsiyum kanallarındaki α2-δ ligandları üzerinden eksitatör nöronal iletimi etkiler (Stahl 2012) ve glutamat, noradrenalin ve P maddesi gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltır (Schwan ve ark. 2010).

Avrupa Birliği üye ülkelerinde Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı (European Medicines Agency/EMA) santral ve periferik nöropatik ağrı ve yaygın anksiyete bozukluğu tedavisinde ve parsiyel epilepsili yetişkin hastalarda ek tedavi olarak kullanımını; Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration/FDA) diyabetik periferik nöropati ve postherpetik nevraljiyle ilişkili nöropatik ağrıda, fibromiyaljide ve parsiyel epilepsili yetişkin hastalarda ek tedavi olarak kullanımını (Gahr ve ark. 2013a); Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı periferik nöropatik ağrıda, yaygın anksiyete bozukluğunda, fibromiyaljide ve parsiyel epilepsili yetişkin hastalarda ek tedavi olarak 150-600 mg/gün dozunda kullanımını onaylamıştır.

Bu geniş kullanım alanıyla birlikte son dönemde pregabalinin kötüye kullanım potansiyeli olduğuna ve bağımlılık yaptığına dair olgu sunumları (Grosshans ve ark. 2010, Filipetto ve ark. 2010, Yargic ve Alyanak Ozdemiroglu 2011, Carrus ve Schifano 2012, Gahr ve ark. 2013b) artmaktadır.

Olgu sunumu

Bay K, 34 yaşında evli, serbest meslek sahibi. Ayaktan tedavi birimimize ilk kez Temmuz 2013 tarihinde başvurdu. İlk madde kullanımına erken ergenlik döneminde başlayan hastanın öyküsünde alkol, esrar ve ekstazi bağımlılığı tanıları mevcuttu. 27 yaşında alkol ve madde kullanımını kendi istemiyle ve herhangi bir profesyonel yardım almadan tamamen sonlandıran hasta dört yıllık kalıcı tam remisyon sonrası üç yıl önce bir akrabasının önerisiyle pregabalin kullanmaya başlamış. Çocukluğundan beri ailevi stres verici yaşam olayları nedeniyle kaygı düzeyinin yüksek olduğunu ifade eden hasta, pregabalinle kaygı düzeyinin azaldığını fark etmesi üzerine 300 mg/gün pregabalin dozunu zamanla artırmış. Başvuru tarihinde kullandığı en yüksek pregabalin dozunun 15.600 mg/g (104 kapsülx150 mg) olduğunu, pregabalin temin ettiğinde en az 1950 mg/g (13 kapsülx150 mg), sıklıkla ise 7800 mg/g (52 kapsülx150 mg) kullandığını ifade eden hastada pregabalin kullandığında iyilik hali, enerji artışı, uyku ihtiyacında azalma, kaygı düzeyinde azalma, kendine güven artışı meydana geliyor, hayaller görüyor; bıraktığında ise 'dip yapmak' diye tanımladığı karamsarlık, sinirlilik, kaygı, intihar düşünceleri, enerjisizlik, fazla uyuma, iştah azalması, çarpıntı, titreme, terleme, kusma şeklinde belirtiler ortaya çıkıyormuş. Hasta bu belirtilere dayanamadığı için pregabalin kullanımına devam ediyormuş. Son üç yıldır en uzun pregabalin içmeme dönemi üç günmüş. Pregabalin kullanımı işteki performansını olumsuz etkiliyor ayrıca ailesine yeterli ve işlevsel zaman ayıramıyormuş. Ülkemizde 2013 yılı Mart ayına kadar pregabalin reçeteye tabi olmadığından hasta ilacı eczaneden rahatlıkla temin ediyormuş. Ancak reçeteye tabi olmasıyla birlikte ilacı temin etmekte zorlanmaya başlamış. Bu durum tedavi görmek konusunda motivasyonunu artırmış ve Nisan ayında bir psikiyatriste başvurmuş. Hasta o başvuruda pregabalin kullanımından bahsetmiş ancak kullanım miktarı konusunda yeterli bilgi vermemiş. Paroksetin 20 mg/g ile hidroksizin 25 mg/g tedavisi başlanmış. Bu tedaviyle kaygı düzeyi azalmış fakat pregabalin kullanımında bir değişiklik olmamış. Son bir ayda altı kez 1 gr kokain kullanımı olan hasta, yakınlarının kokain kullanımını fark etmesiyle kliniğimize başvurmuş.

Yapılan psikiyatrik muayenede hastada hipersomni, anoreksi, anerji, dikkat ve konsantrasyon bozukluğu, depresif duygudurum, anhedoni, anksiyete saptandı. En son bir gün önce pregabalin 1200 mg (8 kapsülx150 mg) kullandığını ifade eden hastaya uygulanan Beck Depresyon Ölçeği (Beck ve ark. 1961, Hisli 1989) puanı 43, Beck Anksiyete Ölçeği (Beck ve ark. 1988, Ulusoy ve ark. 1988) puanı 48'di. Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri ile elektrolit ve hemogram değerlendirmelerinde herhangi bir anormallik saptanmadı.

Mevcut bulgularla hastaya DSM-IV-TR'ye (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Dördüncü Baskı, Yeniden Gözden Geçirilmiş Tam Metin) göre yaygın anksiyete bozukluğu, diğer bir madde (pregabalin) bağımlılığı ve diğer bir madde (pregabalin) yoksunluğunun yol açtığı duygudurum bozukluğu tanıları konuldu. Pregabalini, en son kullandığı doz üzerinden günlük 150 mg azaltarak kesmek üzere bir çizelge düzenlendi. Hidroksizin tedavisi sonlandırılarak mevcut tedavisine bir hafta sonra 300 mg/g'e çıkmak üzere bupropion 150 mg/g ile ketiapin 50 mg/g eklendi. On beş gün sonraki poliklinik kontrolünde hasta pregabalin kullanımını sonlandırdığını ve başka bir madde kullanmadığını, hiç 'dip yapmadığını', pregabalin kullanma isteğinin olmadığını, kaygı ve karamsarlık duygularının belirgin olarak azaldığını ve intihar düşüncelerinin olmadığını ancak kendisinin ketiapinle ilişkilendirdiği bir uyku halinin olduğunu ifade etti. Uygulanan Beck Depresyon Ölçeği puanı 22, Beck Anksiyete Ölçeği puanı 22'ydi. Uyku halinin ketiapinle ilişkili olduğu düşünülerek doz 37,5 mg'a düşüldü ve 15 gün sonra değerlendirilmek üzere poliklinik kontrolüne çağrıldı. Yapılan son değerlendirmede -ilk başvurusundan bir ay sonra- fazla uyumak dışında herhangi bir yakınması yoktu. Alkol ve madde kullanımı olmamıştı. Beck Depresyon Ölçeği puanı 16, Beck Anksiyete Ölçeği puanı 15'ti. Ketiapin dozu 25 mg'a düşülerek üç hafta sonra poliklinik kontrolüne çağırıldı.

TARTIŞMA

Bu yazıda, öyküsünde var olan alkol ve çoklu madde bağımlılığı tanıları açısından dört yıllık ayıklık dönemindeyken pregabalin kullanımına başlayan ve anksiyete azaltıcı ve öforizan etkilerini fark etmesiyle bu ilacın kullanımını sürdüren bir olgu sunulmuştur. Altta yatan yaygın anksiyete bozukluğu açısından pregabalinden fayda görmüş olmasının bağımlılık gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmüştür. Kullanılan günlük en yüksek doz (15.600 mg/g) daha önceki olgu sunumlarında bildirilen dozlardan (Grosshans ve ark. 2010, Filipetto ve ark. 2010, Yargic ve Alyanak Ozdemiroglu 2011, Carrus ve Schifano 2012, Gahr ve ark. 2013b) çok daha yüksek düzeydedir. Belki de bu yüksek doz nedeniyle kişi defalarca bırakmayı denediği halde ağır yoksunluk belirtilerine dayanamamış ve pregabalin kullanımını sonlandıramamıştır. Başvurusu sırasında mevcut olan hipersomni, anoreksi, anerji, dikkat ve konsantrasyon bozukluğu, depresif duygudurum, anhedoni, anksiyete belirtilerinin son bir ayda kullanmış olduğu yüksek doz kokainle de ilişkili olabileceği düşünülmüş ancak hastanın verdiği bilgiler ışığında -kronolojik açıdan bakıldığında- bu bulgulara neden olan belirtilerin ilk kokain kullanımı öncesinde de var olduğu anlaşılmıştır. Kliniğimize başvurusuyla birlikte, pregabalin kademeli olarak azaltılıp kesilmiş ve mevcut paroksetin tedavisine bupropion ve düşük doz ketiapin eklenmiştir. Hastanın, hem yoksunlukta yaşadığı duygudurum belirtileri nedeniyle hem de striatum ve nucleus accumbenste dopaminerjik iletimi düzenleyerek yoksunluktaki aşermeyi azaltıcı etkisi nedeniyle (Stahl 2012) bupropiondan faydalanacağı düşünülmüştür. Düşük doz ketiapin ise uyku düzenini sağlamak amacıyla başlanmıştır. İlk başvurusundan sonra iki hafta arayla iki kez daha değerlendirilen olgu bu tedaviyle hiçbir yoksunluk belirtisi yaşamadan pregabalin kullanımını sonlandırabildiğini ifade etmiştir. Kliniğimizde yürütülmekte olan nüks önleme gruplarına, yoğun iş temposu nedeniyle katılamayacağını ifade eden hasta, bir aydır ayıklığını sürdürmektedir.

Pregabalinin yaygın anksiyete bozukluğunda endikasyon almasıyla birlikte diğer psikiyatrik hastalıklarda kullanımına dair araştırmalar artmıştır. Özellikle bağımlılık alanında yapılan çalışmalar dikkat çekicidir. Benzodiyazepin yoksunluk sendromunda belirtilerin rahatlamasını sağladığı yönünde olgu sunumları mevcuttur (Oulis ve ark. 2008, Bobes ve ark. 2012). Ayrıca aynı hastalık grubunda, plasebo kontrollü bir çalışmada, benzodiyazepin yoksunluk belirtilerinin hafiflemesinde pregabalinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (Hadley ve ark. 2012). Alkol bağımlılığında kullanımına dair yapılan bir derlemede ise pregabalinin 150-450 mg/gün dozunda alkol yoksunluğunda kullanımına dair çelişkili sonuçlar mevcut olduğu halde relaps önlemede etkili olabileceği belirtilmiştir (Guglielmo ve ark. 2012).

Fakat bağımlılık alanındaki bu ümit vaat edici kullanım sonuçları, İsveç Ulusal Advers İlaç Reaksiyonları Kayıtları'na (Swedish National Register of Adverse Drug Reactions/SWEDIS) göre 1980-2009 arası yapılan kötüye kullanım ve bağımlılıkla ilişkili 198 advers olay bildiriminin 16'sının pregabalinle ilişkili olduğu verisinin gölgesinde kalmaktadır. Bu kayıtlardaki olguların pregabalin kullanımları genellikle tek doz şeklinde ve 300-4200 mg/g dozları arasındadır. On üç olguda geçmişte veya halen farklı bir psikotrop madde kötüye kullanım öyküsü mevcuttur. Olgulardan biri pregabalin kapsülü boşaltıp burundan çekerken, biri suda çözdürüp kendine enjekte etmekte, diğerleri ise ağız yoluyla kullanmaktadır (Schwan ve ark. 2010).

Yine Almanya İlaç ve Tıbbi Cihazlar Federal Enstitüsü (German Federal Institute for Drugs and Medical Devices/ BfArM) veritabanı incelemesinde 6 Eylül 2012 tarihi itibariyle pregabalinle ilgili 55 olgu bildirimi yapılmış, bunların 44'ünün bağımlı, 11'inin kötüye kullanım olgusu olduğu belirtilmiştir. Kullanım dozları 400 mg/g ile 6000 mg/g arasında seyretmektedir. Bilgilerine ulaşılabilen 35 hastanın 22'sinde halen, 27'sinde ise geçmişte farklı bir psikotrop madde kötüye kullanım/ bağımlılık öyküsü mevcuttur (Gahr ve ark. 2013a).

Bu tıbbi bildirimler dışında, sekiz Avrupa ülkesinde kişisel anlatılara dayalı web bildirimlerinin derlendiği bir yayında, 203 websitesinde pregabalinin; kullanıcılar tarafından alkol/ GHB/benzodiyazepin benzeri, öforik ve disosiyatif etkileri olan rekreasyonel amaçlar için kullanılabilecek ideal bir psikotrop olarak tanımlandığı bildirilmiştir. Bu derlemede pregabalinin oral kullanımının yaygın olduğu ancak damar yoluyla, rektal ve kapsülün içeriğini boşaltıp burundan çekme şeklinde kullanımların da olabildiği ifade edilmiştir (Schifano ve ark. 2011).

Olgu bildirimlerinde kullanıcılar tarafından belirtilen en belirgin etki pregabalinin öforizan etkisidir (Grosshans ve ark. 2010, Schwan ve ark. 2010, Yargic ve Alyanak Ozdemiroglu 2011). Pregabalinin öforizan etkisi (%1-10) plaseboya (%0,5) göre daha fazla hasta tarafından ifade edilmektedir. Bu öforizan etkinin pregabalinin kötüye kullanım riskini artırdığı düşünülmektedir (Baldwin ve ark. 2013). İlacı bırakma aşamasında ise titreme, aşerme, anksiyete, irritabilite, uykusuzluk, bulantı, baş ağrısı, diyare gibi belirtiler gözlenebilir; psikomotor ajitasyon, arteriyel hipertansiyon, taşikardi gibi bulgular saptanabilir (Filipetto ve ark. 2010, Carrus ve Schifano 2012, Gahr ve ark. 2013b).

SONUÇ

Pregabalin yeni jenerasyon antiepileptiklerden biridir. Periferik nöropatik ağrı, yaygın anksiyete bozukluğu ve fibromiyalji gibi hastalıklarda kullanımı onaylanmıştır. Etki mekanizması nedeniyle diğer psikiyatrik hastalıklarda da umut vadetmektedir. Ancak özellikle madde kullanım bozukluğu öyküsü olan hastalarda kullanılırken bağımlılık yapma potansiyelinin olduğu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG ve ark. (2013) Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update. Neuropsychiatr Dis Treat 9:883–92.

Beck AT, Epstein N, Brown G ve ark. (1988) An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. J Consult Clin Psychol 56:893-7.

Beck AT, Ward CD, Mendelson M ve ark. (1961) Mock JE, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4:561-71.

Bobes J, Rubio G, Teran A ve ark. (2012) Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: an assessment of its effectiveness in daily clinical practice. Eur Psychiatry 27:301–7.

Carrus D, Schifano F (2012) Pregabalin misuse-related ıssues; ıntake of large dosages, drug-smoking allegations, and possible association with myositis: Two case reports. J Clin Psychopharmacol 32:839-40.

Filipetto F, Zipp C, Coren J (2010) Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. J Am Osteopath Assoc 110:605–7.

Gahr M, Franke B, Freudenmann RW ve ark. (2013b) Concerns about pregabalin: further experience with its potential of causing addictive behaviors. J Addict Med. 7:147-9.

Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C ve ark. (2013a) Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. Eur J Clin Pharmacol 69:1335–42.

Grosshans M, Mutschler J, Hermann D ve ark. (2010) Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. Am J Psychiatry 167:869.

Guglielmo R, Martinotti G, Clerici M ve ark. (2012) Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. Adv Ther 29:947–57.

Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E (2012) Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. J Psychopharmacol 26:461–70.

Hisli N (1989) Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. Psikoloji Dergisi 7:3-13.

Oulis P, Masdrakis VG, Karakatsanis NA ve ark. (2008) Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepine use: a case-series. Int Clin Psychopharmacol 23:110–2.

Schifano F, D'Offizi S, Piccione M ve ark. (2011) Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. Psychother Psychosom 80: 118–22.

Schwan S, Sundström A, Stjernberg E ve ark. (2010) A signal for an abuse liability for pregabalin–results from the Swedish spontaneous drug reaction reporting system. Eur J Clin Psychopharmacol 66:947–53.

Stahl SM (2012) Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi (Çev. Ed. İT Uzbay). İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2012.

Ulusoy M, Şahin N, Erkman H (1988) Turkish version of the Beck anxiety inventory: psychometric properties. J Cogn Psychother 12:28-35.

Yargic I, Alyanak Ozdemiroglu F (2011) Pregabalin abuse: Case report. Klinik Psikofarmakol Bülteni 21:64-6.