

# Sentetik Kannabinoid Kullanımı Olan Bir Olguda Pregabalin Bağımlılığı

Gültürk Koroğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul - Türkiye

## ÖZET

Sentetik kannabinoid kullanımı olan bir olguda pregabalin bağımlılığı

Pregabalin nöropatik ağrı ve parsiyel nöbetlerin tedavisi için onaylanmış bir gama-aminobütirik asit (GABA) analogudur. Pregabalin seçici voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa 2 delta alt ünitesine bağlanır. Böylece eksitator nöro-transmitter salınımını inhibe ederken nöronal GABA düzeylerini artırır. Pregabalinin aynı zamanda Yaygın Anksiyete Bozukluğu'nun tedavisinde kullanımı Avrupa İlaç Komisyonu tarafından onaylanmıştır. Pregabalinin anksiyolitik etkisi benzodiazepinlerin etkisine benzer ve uygulamadan sonra hızla ortaya çıkar. Ancak, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ile Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı (EMA) tarafından "Kontrollü Kullanılması Gereken Maddeler V" listesine alınmıştır. Bu, pregabalinin benzodiazepinler gibi kötüye kullanıma potansiyeli düşük olan ilaçlar arasında kabul edildiği anlamına gelmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Bağımlılık, madde kötüye kullanımı, pregabalin

## ABSTRACT

Pregabalin addiction in a case with synthetic cannabinoid use

Pregabalin is a gamma-aminobutyric acid (GABA) analog that is approved for the treatment of neuropathic pain and partial-onset seizures. Pregabalin selectively binds to the alpha 2 delta subunit of voltage-gated calcium channels. Thus, the release of excitatory neuro-transmitters are inhibited and neuronal GABA levels are increased. Pregabalin has also been approved in the European Union for treatment of Generalized Anxiety Disorder. The anxiolytic effects of pregabalin are similar to the benzodiazepines and occur rapidly after administration. However, the Food and Drug Administration in the USA (FDA) and European Medicines Agency (EMA) have included pregabalin in the "Schedule V Controlled Substances". This means that just like the benzodiazepines, pregabalin is considered to be a drug with a low potential for abuse.

**Keywords:** Addiction, substance abuse, pregabalin



Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Gültürk Koroğlu,  
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı  
ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Zuhuratbaba, 34147  
Bakırköy/İstanbul, Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
gulturkkoroglu@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
2 Ocak 2016 / January 2, 2016

İlk düzeltme öneri tarihi /  
Date of the first revision letter:  
26 Şubat 2016 / February 26, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
28 Mart 2016 / March 28, 2016

## GİRİŞ

Pregabalin antiepileptik bir ilaç olarak büyük umutlarla Northwestern Üniversitesi'nde keşfedilen ancak sadece parsiyel nöbetler üzerinde etkili olduğu anlaşılan gamma-aminobütirik asit (GABA) analogu bir antikonvülzandır (1). Etki düzeneği tam olarak anlaşılmasa da voltaja duyarlı kalsiyum kanallarındaki  $\alpha 2-\delta$  alt ünitesine bağlanarak eksitator nöronal iletimi etkilemektedir (2). Böylece eksitator nöro-transmitter salınımını inhibe ederken nöronal GABA düzeylerini artırır. Glutamat, noradrenalin ve P maddesi gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltarak analjezik (3-6) ve anksiyolitik etkilerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (7,8).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA)

tarafından 2005'te diyabetik periferik nöropati ve fibromiyaljiyle ilişkili nöropatik ağrıda, postherpetik nevraljide kullanımı onaylanmıştır (9). Avrupa İlaç Komisyonu (European Medicines Agency - EMA) ise 2006'da yaygın anksiyete bozukluğu tedavisinde kullanılmasına onay vermiştir (10). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı onayıyla periferik nöropatik ağrıda, yaygın anksiyete bozukluğunda, fibromiyaljide ve parsiyel epilepsili yetişkin hastaların tedavisinde 150-600mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Ancak, pregabalinin kötüye kullanım potansiyeli olduğu ve bağımlılık yaptığına ilişkin olgu sunumları da bulunmaktadır (11-15). Bu yazıda uzun süre yüksek dozda kullandığı pregabalini kestikten sonra yoksunluk belirtileriyle AMATEM polikliniğine başvuran, aynı zamanda aralıklı olarak sentetik kannabinoid de kullanan bir olgu sunulmaktadır.

## OLGU

Olgumuz 34 yaşında, erkek, evli, ameliyathane teknisyeni bir sağlık çalışanı. AMATEM'e bunaltı, gerginlik, yorgunluk, halsizlik ve uyku bozukluğu yakınmalarıyla başvurdu. Birkaç gün öncesine kadar 4800mg/gün pregabalin (32 tablet x 150 mg) kullandığını bildirdi. İki yıl önce hastanın Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) hastalığı bulunan eşine analjezik etkisi için pregabalin reçete edilmiş, eşi ilacın kendisini keyifli yaptığını söyleyince kendisi de ilacı kullanmaya başlamış. Yaklaşık dört yıldır aralıklı olarak sentetik kannabinoid kullanan olgu pregabalin denemeden kısa süre önce üzerinde sentetik kanabinoid ile yakalandığı için ceza almıştı. Son iki yılda öforizan etkisinden yararlanmak için kannabinoid yerine yasal bir ilaç olan pregabalini kullanmış. Kendini içe dönük ve kaygılı biri olarak tanımlayan olgu pregabalin kullanınca daha aktif ve konuşkan olduğunu, kaygı düzeyinin azaldığını fark etmiş ve pregabalini bu etkileri nedeniyle de kullanmayı sürdürmüştü.

Pregabalini bel ağrısı olduğunu söyleyerek farklı uzmanlık alanından hekimlere reçete ettiren olgu, tolerans geliştiği için yüksek dozlarda ilaç kullanması gerekince ilacı elde etmekte zorlanmış ve tedavi için psikiyatriste başvurmuş. Kendisine antidepresan ilaç reçete edilen ve bu görüşmeden sonra üç gün süre ile pregabalin almayan olguda kusma, terleme, huzursuzluk, taşikardi, ajitasyon gibi şiddetli yoksunluk belirtileri ortaya çıkınca eşi acil servise götürmüştü ve acil hekimi tarafından Bakırköy AMATEM'e yönlendirilmişti.

İlk muayenede dikkat ve konsantrasyonda azalma, depresif duygudurum, anhedoni, anksiyete, ajitasyon, yorgunluk, halsizlik ve uyku bozukluğu saptandı. Konuşması çevreseldi, amaca yönelmekte zorlanıyordu. İlacı nasıl elde edeceğine ilişkin yoğun düşümsel uğraşısı vardı. Rutin laboratuvar incelemelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Hastaya DSM-5'e göre diğer bir madde (pregabalin) bağımlılığı ve diğer bir madde (pregabalin) yoksunluğunun yol açtığı depresif bozukluk tanıları konuldu. Yoksunluk belirtileri için benzodiazepin 15mg/gün başlandı ve azaltarak kesmesi için doz çizelgesi verildi. Yoksunluktaki aşermeyi azaltıcı etkisi nedeniyle Bupropion 150mg/gün, karbamazepin

400mg/gün tedaviye eklendi. Bir hafta sonraki kontrol muayenesinde idrarda madde taramasında kannabis metaboliti saptandığında zaman zaman ağlayacak kadar huzursuz hissettiğini ve bu duyguyla başa çıkabilmek için bir kez esrar içtiğini söyledi, Bupropion'un günlük dozu 300mg'a çıkarıldı. Olgu bir sonraki muayene randevusuna gelmedi.

## TARTIŞMA

Bu yazıda, sentetik kannabinoid kötüye kullanımı olan ve madde bulundurmak ve kullanmak suçu nedeniyle hakkında denetimli serbestlik kararı bulunan bir sağlık çalışanının pregabalinin anksiyolitik ve öforizan etkisini fark edince bu ilaca bağımlı olması konu edilmiştir.

Pregabalinin psikiyatri alanında kullanımı anksiyete bozuklukları tedavisiyle sınırlı değildir. Özellikle bağımlılık tedavisinde kullanılmasıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Benzodiazepin yoksunluk sendromunun tedavisinde pregabalinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (16,17). Ortalama 15 yıl gibi uzun süreli benzodiazepin kullanımı olan 14 olguluk bir seride, benzodiazepin kesildikten sonra pregabalin verilen hastaların 2 aylık izleminde nörofizyolojik belirtilerde iyileşme olduğu gözlenmiştir (18). Alkol bağımlılığında pregabalin tedavisi hakkında 2000-2012 yılları arasında yayınlanan klinik çalışmaları içeren bir gözden geçirme yazısında 150-450mg/gün kullanıldığında pregabalinin relapsın önlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (19).

Pregabalin bağımlılığına ilişkin olgu bildirimlerinin önemli bir kısmında kullanıcıların daha önce en az bir psikoaktif madde ya da ilacı kötüye kullandıklarından söz edilmektedir (12,14,20,21). Bir çalışmada opiat bağımlılığı olan 124 hastanın %12.1'inin idrar örneklerinde pregabalin pozitif bulunmuş ve hastaların hiçbirinin pregabalini tıbbi endikasyon nedeniyle kullanmadıkları belirtilmiştir (22). Literatürdeki olguların ortak özelliği pregabalini önerilen tedavi dozlarından çok yüksek dozlarda kullanmaları, intravenöz ya da rektal yolla alanlar olsa da çoğunlukla oral yoldan almaları, etkisinin 10 dakika-2 saat arasında ortaya çıkması,

ilaca çok hızlı tolerans gelişmesi ve yoksunluğun çok çabuk başlamasıdır (23,24).

Pregabalin kullananlar tarafından ifade edilen en belirgin etki öforidir. Literatür gözden geçirildiğinde pregabalinin öforizan etkisi nedeniyle kötüye kullanıma olasılığı bulunsa da bu etkinin zayıf olduğu ve uzun süreli kullanılması durumunda ortaya çıktığı söylenmekte; madde kullanma öyküsü olanlarda ödül etkisinin önemli olduğuna vurgu yapılmaktadır (11,14,25). Sunduğumuz olgu sentetik kannabinoid kullanımının olması ve pregabalini öforizan etkisi için kötüye kullanmaya başlamasıyla daha önceki olgularla benzerlik göstermektedir. Olgumuz psikiyatriste ilk kez pregebalin almadığında oluşan yoksunluk döneminde başvurmuş ve daha önce anksiyete bozukluğu tanısı almamıştır, ancak kaygı düzeyinin daima yüksek olduğunu belirtmiş ve anksiyolitik etkisi nedeniyle pregabalini kötüye kullanmayı sürdürdüğü düşünülmüştür. Dört yıllık bir madde kötüye kullanım öyküsü olan olgu, yasal sorunlarla karşılaştığı için maddeyi bırakmak zorunda kaldığı dönemde artan anksiyetesini bastırmak için pregabalineline yönelmiştir.

İngiltere’de bir yıl içinde acil serviste izlenen, eğlenmek amacıyla 500-1400mg gibi yüksek dozlarda pregabalini kötüye kullanan 20-35 yaş arasındaki 10 olgunun sunulduğu bir yazıda ilacın olası toksik etkisine dikkat çekilmiştir. Hastaların 6’sında nöbet izlenirken 2 hastaya intubasyon ve ventilasyon gerekmiştir (26). Pregabalinin GABAerjik etkisinin ve uyarıcı özelliklerinin kötüye kullanılmasında rol oynadığı düşünülmektedir (27). Literatürde yer alan yayınlar

sonucunda pregabalin, EMA ile FDA tarafından “Kontrollü Kullanılması Gereken Maddeler V” listesine alınmıştır (28). Artan olgu sunumları dikkate alınarak, ülkemizde halen reçete ile satışı serbest olan pregabalin hakkında yeni düzenlemelerin yapılması önerilebilir.

Pregabalinin bağımlılık yapıcı etkisine dikkat çeken yayınlarda daha önce başka bir ilaç ya da madde bağımlılığı bulunduğuna vurgu yapılmaktadır. Sunulan olgunun sentetik kannabinoid ve tedavi sürecinde bir kez esrar kullanımı söz konusudur ve hastanın idrar analizinde kannabis pozitif saptanmıştır. Bu yazıda, öforizan etkisi için ilacı sürekli arama davranışı, tolerans gelişimi, ilaç alınmadığında yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması gibi bağımlılık ölçütleri ortaya konularak pregabalinin bağımlılık yapma potansiyeline bir kez daha dikkat çekilirken, riskli hastaları değerlendirmek için pregabalin reçete etmeden önce hastanın madde kullanım öyküsünün araştırılması önerilmektedir.

Katkı Kategorileri	Yazarın Adı
Olgunun takibi	G.K.
Literatür araştırması	G.K.
Makalenin yazımı	G.K.
Makalenin gözden geçirilerek revize edilmesi	G.K.

**Çıkar çatışması:** Yazar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

**Finansal destek:** Yazar finansal destek beyan etmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. <https://www.drugs.com/schedule-5-drugs.html>. Erişim tarihi: 28 Şubat 2017.
2. Stahl SM. Stahl’in Temel Psikofarmakolojisi. Tunç Alkın (Çeviri Ed.) 4.Baskı, İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2015; 71-72.
3. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2004; 110:628-638. [CrossRef]
4. Jensen TS, Finnerup NB. Management of neuropathic pain. Curr Opin Support Palliat Care 2007; 1:126-131. [CrossRef]
5. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, S Law, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011790.pub2/full>. Erişim tarihi: 28 Şubat 2017.
6. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. Ther Adv Drug Saf 2014; 5:38-56. [CrossRef]

7. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbhoff DL, Bielski RJ, Tobias K, Brock JD, Zomberg 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; 62:1022-1030. **[CrossRef]**
8. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2014; 28:835-854. **[CrossRef]**
9. Center for Drug Evaluation and research, U.S. Food and Drug Administration Medical Review (internet) In: Lyrica (pregabalin) capsules. Company: Pfizer, Inc. Application No:21-446. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM152825.pdf>. Erişim tarihi: 28 Şubat 2017.
10. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document). Erişim tarihi: 28 Şubat 2017.
11. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, Klein O, Dressing H, Kiefer F, Mann K. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry* 2010; 167:869. **[CrossRef]**
12. Filipetto FA, Zipp CP, Coren J. Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. *J Am Osteopath Assoc* 2010; 110:605-607.
13. Carrus D, Schifano F. Pregabalin misuse-related issues; intake of large dosages, drug-smoking allegations and possible association with myositis: two case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32:839-840. **[CrossRef]**
14. Yargic I, Ozdemiroglu FA. Pregabalin abuse: a case report. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2011; 21:64-66. **[CrossRef]**
15. Aldemir E, Altıntoprak AE, Coşkunol H. Pregabalin dependence: a case report. *Turk Psikiyatri Derg* 2015; 26:217-220.
16. Bramness JG, Sandvik P, Engeland A, Skurtveit S. Does pregabalin (Lyrica®) help patients reduce their use of benzodiazepines? A comparison with gabapentin using the Norwegian Prescription Database. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 107:883-886. **[CrossRef]**
17. Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E. Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol* 2012; 26:461-470. **[CrossRef]**
18. Oulis P, Kalogerakou S, Anyfandi E, Konstantakopoulos G, Papakosta VM, Masdrakis V, Tsaltas E. Cognitive effects of pregabalin in the treatment of long-term benzodiazepine-use and dependence. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29:224-229. **[CrossRef]**
19. Guglielmo R, Martinotti G, Clerici M, Janiri L. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. *Adv Ther* 2012; 29:947-957. **[CrossRef]**
20. Sweet AD. Pregabalin abuse and the risk associated for patients with a previous history of substance misuse. *J Addict Res Ther* 2013; 4:1. **[CrossRef]**
21. Oğuz G, Güven M, Batmaz S. Pregabalin dependence: a case report. *Journal of Dependence* 2015; 16:160-163.
22. Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C, Kaemmerer N, Schreiner R, Mutschler J, Wagner X, Kiefer F, Hermann D. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69:2021-2025. **[CrossRef]**
23. Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs* 2014; 28:491-496. **[CrossRef]**
24. Abuse and misuse potential of pregabalin: a review of the clinical evidence 2012. [http://www.dpic.org/sites/default/files/PregabalinAbuse\\_CADTH\\_24Apr2012.pdf](http://www.dpic.org/sites/default/files/PregabalinAbuse_CADTH_24Apr2012.pdf). Erişim tarihi: 28 Şubat 2017.
25. Schwan S, Sundstrom A, Sjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin-results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66:947-953. **[CrossRef]**
26. Millar J, Sadasivan S, Weatherup N, Lutton S. Lyrica nights-recreational pregabalin abuse in an urban emergency department. *Emerg Med J* 2013; 30:874. **[CrossRef]**
27. Papazisis G, Tzachanis D. Pregabalin's abuse potential: a mini review focusing on the pharmacological profile. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52:709-716. **[CrossRef]**
28. <https://www.drugs.com/schedule-5-drugs.html>. Erişim tarihi: 28 Şubat 2017.