




Pregabalin ve Gabapentin Kullanım Bozuklukları

Pregabalin and Gabapentin Use Disorders

 Yakup ERDEN^a,
 Samet Sancar KAYA^b,
 Mehmet OKÇU^b

^aFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,
 Düzce Atatürk Devlet Hastanesi,
 Düzce, TÜRKİYE
^bFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD,
 Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Kırşehir, TÜRKİYE

Received: 18 Mar 2019
 Received in revised form: 17 Sep 2019
 Accepted: 21 Sep 2019
 Available online: 11 Oct 2019

Correspondence:
 Yakup ERDEN
 Düzce Atatürk Devlet Hastanesi,
 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Düzce,
 TÜRKİYE/TURKEY
 yakuperden@hotmail.com

ÖZET Gabapentinoidler (pregabalin ve gabapentin), presinaptik ekstatör nörotransmitterlerin salınımını azaltarak etkilerini gösteren antiepileptik ilaçlardır. Gabapentinoidler oral, intranasal ve intravenöz olarak terapötik ila süpraterapötik arasında değişen dozlarda kötüye kullanılabilir. Ama tipik olarak supratherapötik dozları içerir. Son yıllarda gabapentin ve pregabalin yaygın bir şekilde reçete edilmekte, karaborsada ve internette dahi satışı yapılmakta, böylece olası birçok yan etkilere neden olmaktadır. Gabapentinoidlerin kötüye kullanımı, mahkûmları ve bağımlılık tedavisine katılan kişileri içeren nüfus temelli çalışmalardan elde edilen verilerle 2010 yılına dayanmaktadır. Bu zamandan beri gabapentinoidlerle ilgili kötüye kullanım, zehirlenme ve kesilme sendromu vaka raporları artmıştır. Gabapentinoidlerle ilişkili tehlike ve bağımlılık riski diğer sedatif ve psikoaktif ilaçlardan daha düşüktür. Mevcut veya geçmiş madde kullanım bozukluğu (MKB) ve psikiyatrik komorbiditesi olan bireylerde kötüye kullanım riski daha yüksektir. Klinisyenler, gabapentinoidleri başlamadan önce MKB (özellikle opioid), psikiyatrik ve kullandığı ilaç öykülerini değerlendirmelidir. Yüksek riskli hastalarda, gabapentinoidlerle tedaviden kaçınılmalı veya vazgeçilmez ise dikkatli bir şekilde sıkı bir tedavi takibi ve reçeteli izlem yaparak sınırlı bir süre boyunca uygulanmalıdır. Tedaviyi sonlandırırken, kesilme sendromu gelişmesini önlemek için kademeli doz azaltımı yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pregabalin; gabapentin; kötüye kullanım; yanlış kullanım; mahkûm; kesilme sendromu; intoksikasyon

ABSTRACT Gabapentinoids (pregabalin and gabapentin) are antiepileptic drugs that exert their effects by decreasing the release of presynaptic excitatory neurotransmitters. Gabapentinoids can be misused orally, intranasally and intravenously, with doses ranging from therapeutic to supratherapeutic, but typically include supratherapeutic doses. In recent years, gabapentin and pregabalin have been becoming prescribed widely and sold on black markets and internet, thereby, causing many potential side-effects. Misuse of gabapentinoids dates back to 2010 through data obtained in population-based studies involving prisoners and persons attending addiction treatment. Since this time case reports of abuse, intoxication and discontinuation syndrome related to gabapentinoids have been increased. The risk of hazards and dependence associated with gabapentinoids is lower than that of other sedative and psychoactive drugs. Individuals with current or past substance use disorder (SUD) and psychiatric comorbidity are at higher risk for abuse. Clinicians should evaluate the history of SUD (particularly opioid) history, psychiatric history, and concomitant medications of the patient before initiating gabapentinoids. These drugs should be avoided in patients at high risks or, if indispensable, administered over a limited time span with caution by using a strict therapy and prescription monitoring. While terminating treatment, gradual dose reduction should be done to prevent from developing discontinuation syndrome.

Keywords: Pregabalin; gabapentin; abuse; misuse; prisoner; discontinuation; intoxication

Son 10 yılda gabapentinoidler (gabapentin ve pregabalin) yaygın bir şekilde reçete edilmekte, karaborsada ve internette dahi satışı yapılmaktadır. Gabapentin, 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki en çok reçete edilen 10 ilaç arasına yükselmiştir. 2012'den bu

yana neredeyse %75 artarak 64 milyon reçeteye ulaşmıştır.¹ Ticari kayıtların incelenmesiyle elde edilen 2017 sonu Türkiye ilaç piyasası verilerine göre, jenerikler dâhil pregabalin satışı yıllık 6,3 milyon kutu seviyesine yükselmiştir. Pregabalin kullanım oranına (kutu/nüfus) baktığımızda ortalama %7,3 seviyesindedir. Burdur (%16), Çorum (%15), Düzce (%13) ve Trabzon (%13) illeri bu ortalamanın anlamlı olarak üzerindedir. Bu yaygın kullanım nedeni ile olası birçok yan etkiye maruz kalınmaktadır. Bazı farmakovijilans veritabanları her iki gabapentinoide bağlı kötüye kullanım, bağımlılık, hayatı tehdit eden intoksikasyon ve ölümler konusunda uyarılarda bulunmaktadır.²

Gabapentinoidler, Amerika Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından "Kontrollü Kullanılması Gereken Maddeler V" listesine alınmıştır.^{3,4} İngiltere'de ise kötüye kullanıma bağlı mortalitenin artması nedeni ile "C Sınıfı Kontrollü Maddeler" listesine dâhil edilmiştir.⁵ Ülkemizde pregabalin etken maddeli ilaçlar yeşil reçete ile gabapentin içerenler ise normal reçeteye verilmesi gereken kontrole tabi ilaçlar kapsamına alınmıştır. Son yapılan düzenlemelerle pregabalin ve gabapentin içeren ilaçların sadece üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında 3 hekim onaylı çıkarılan ilaç raporuna istinaden geri ödemesi yapılmaktadır. Bu düzenlemelerle ilaç suistimalinin önüne geçilmeye çalışılmaktadır.

GABAPENTİNOİDLERİN FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Gabapentinoidler, inhibitör bir nörotransmitter olan gama-aminobütirik asit (GABA)'in yapısal analogu olan antiepiletik ilaçlardır. Ancak; GABA alınımlı veya yıkımlı değiştirmezler, GABA'ya dönüşmezler veya GABA A ve GABA B reseptörlerine bağlanmazlar. Etkilerini GABAerjik sistem üzerinden göstermemelerine rağmen, GABAmimetik özelliklere sahip oldukları düşünülmektedir.⁶ Mekanizması çok net olmamakla birlikte, presinaptik hipereksite nöronlardaki P/Q N tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine yüksek afiniteyle bağlanarak $\alpha 1$ ünitesinden kalsiyum geçişini durdururlar. Sinaptik vezikülden glutamat, noradrenalin ve P maddesi gibi ekstatör

nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınmasını azaltırlar.⁷

Pregabalinin oral alım sonrası absorpsiyonu doz bağımlı olmayıp (kademeli doz-absorpsiyon ilişkisi) biyoyararlanımı tama yakın olmaktadır. Plazma proteinlerine bağlanmadan böbreklerden minimal metabolize edilerek atılır. Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda klirensi oldukça azalır. Renal fonksiyonları normal olan hastalarda alım sonrası 5-6 gün idrar örneklerinde tespit edilebilir. Bilinen ciddi bir ilaç etkileşimi yoktur.^{8,9} Doz bağımlı olarak ılımlı-orta düzeyde baş dönmesi, sersemlik, somnolans, bulanık görme, bulantı, kusma, hipotansiyon, kabızlık, baş ağrısı, hâlsizlik, halüsinasyon, periferik ödem gibi yan etkiler görülmektedir. Genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaç olarak değerlendirilmesine rağmen yan etkilere bağlı kesilmek durumunda kalılabilmektedir.¹⁰

Gabapentinoidler, benzer farmakolojik profile sahip olmalarına rağmen aralarında önemli farklılıklar bulunmaktadır (Tablo 1). İlk olarak gabapentin daha yavaş absorbe edilip maksimum plazma konsantrasyonuna daha geç ulaşmaktadır. Gabapentin, doz bağımlı azalan daha düşük biyoyararlanıma sahiptir.^{11,12}

Gabapentin ve pregabalinin birlikte kullanımını önerilmemektedir. Ortak etki mekanizması olduğundan tedavi duplikasyonu olarak kabul edilir ve yan etki riskini artırır. Bir Cochrane sistematik derlemesi, hastaların %18-28'inin advers olaylar nedeni ile tedaviyi bırakması gerektiğini ortaya koymuştur.¹³ Birlikte kullanım yerine gabapentinoidler arasında eş değer doz baz alınarak dönüşüm yapılabilir. Bazı hastalar pregabaline daha iyi yanıt verirken bazıları gabapentine verebilir.

TABLO 1: Gabapentinoidlerin bazı farmakolojik özellikleri.

	Pregabalin	Gabapentin
Biyoyararlanım	>%90	%60-33
Doruk konsantrasyon zamanı	1 saat	3-4 saat
Maksimum doz	600 mg	3.600 mg
Eliminasyon yarı ömrü (t1/2)	5,5-6,7 saat	5-7 saat
Reseptör afinitesi	6 kat fazla	

GABAPENTİNOİDLERİN TERAPÖTİK ENDİKASYONLARI

Gabapentin, 1993 yılında FDA tarafından post-herpetik nevralji ve epilepsi tanıları, Avrupa Tıbbi Ürünler Ajansı [European Medicines Agency (EMA)]'ndan ek olarak nöropatik ağrı endikasyonu ile onaylanmıştır. Pregabalin ise 2004 yılında FDA tarafından nöropatik ağrı, postherpetik nevralji, epilepsi ve fibromiyalji tanıları, EMA'dan ek olarak yaygın anksiyete bozukluğu endikasyonu ile onay almıştır. Endikasyon dışı olarak da kronik ağrı, huzursuz bacak sendromu, trigeminal nevralji, insomnia, migren ve madde bağımlılığı tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁴ Türkiye'de uygulanan pregabalin ve gabapentin reçeteleme ve geri ödeme koşulları, ABD ve Avrupa'ya göre daha çok sınırlandırılmış durumdadır. Nöroloji, psikiyatri ve ağrı ile uğraşan birimler (Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Ortopedi, Nöroşirurji, Algoloji vs.) tarafından yaygın olarak reçete edilmektedir. Diğer ülkelerde ise pregabalin 1. basamak dâhil tüm hekimler tarafından reçetelenip geri ödenmektedir.

Gabapentinoidler, psikiyatride yaygın anksiyete bozukluğunun yanında bağımlılık alanında da kullanılmaya başlanmıştır. Pregabalinin terapötik günlük dozlarda, hem benzodiazepin hem de opiat detoksifikasyonunun yoksunluk fazında belirtilerin rahatlamasını sağladığına dair çalışmalar mevcuttur.^{15,16} Alkol, yoksunluk semptomları üzerinde ise çelişkili sonuçlar olmasına rağmen alkol ve kokain relapslarını önlemede etkili olabileceği belirtilmiştir.¹⁷ Benzer şekilde, endikasyon dışı olarak gabapentin de opiat ve alkol bağımlılığının tedavisinde kullanılmaktadır.^{18,19}

GABAPENTİNOİDLERİN KÖTÜYE KULLANIMI

Kötüye kullanım, kasıtlı olarak başkasının ilacını kullanmak veya ilacı reçetelendiğinden daha yüksek dozda kullanmak gibi ilaçların yasal veya tıbbi kurallarla tutarlı olmayan bir amaç için kullanılmasıdır. Kötüye kullanılan ilaçlar çoğunlukla psikotrop ilaçlar olsa da bazen normal reçete ile satılan çeşitli ilaçlar da olabilir.²⁰ Gabapentinoidlerin kötüye kullanımının temelini oluşturan durumlar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Öforik ve diso-

siyatif etkilerinin kötüye kullanım riskini artırdığı düşünülmektedir.²¹

Genel olarak bağımlılık yapan maddelerin beyin derinliklerindeki mezolimbik ödül sistemini doğrudan ya da dolaylı olarak etkiledikleri gösterilmiştir. Bu sistemdeki yolaklar, ventral tegmental bölgeden orijin alarak nükleus akumbense ulaşırlar ve dopaminerjik nöronlardan oluşurlar. Limbik sisteme ve orbitofrontal kortekse bağlantıları vardır. Bu nöronların duyarlılıklarındaki artış; kişinin haz almasına, aşermesine, maddeyi arama ve kullanmaya devam etmelerine neden olur. Gabapentinoidlerin de bu ödül sistemi üzerine direkt ve indirekt etkileri olduğu düşünülmektedir.²²⁻²⁴

Yakın zamana kadar gabapentinoidlerin kötüye kullanım riskinin minimal (pregabalin) olduğu veya hiç (gabapentin) olmadığı düşünülmekteydi. Gabapentinoidlerin kötüye kullanımı, mahkûmları ve bağımlılık tedavisine katılan kişileri içeren nüfus temelli çalışmalardan elde edilen verilerle 2010 yılına dayanmaktadır.²⁵ Son yıllarda, hem pregabalin hem de gabapentin kötüye kullanımı konusunda artan kanıtlar toplanmaya başlanmıştır. Uluslararası EudraVigilance raporlama sisteminin analizine göre, %75'i 2012 sonrası olmak üzere 2004-2015 yılları arasında pregabalin için 7.639 ve gabapentin için 4.301 yanlış kullanım/istismar/bağımlılık raporu bildirimini tespit edilmiştir.²⁴

İngiltere'de yapılan nüfusa dayalı bir çalışmada, genel popülasyonda kötüye kullanım prevalansı gabapentin için %1,1, pregabalin için ise %0,5 bulunmuştur.²⁶ Ancak, gabapentin reçeteli olanlar arasında ise bu oran %40-65'e kadar yükselmektedir. Ayrıca, opioid kötüye kullanım popülasyonunun %15-22'sinin gabapentini kötüye kullandığı, prgeabalin için ise %3-68 arasında geniş bir aralıkta değiştiği tahmin edilmektedir.^{9,27} Bildirilen hastaların ortak özelliği; önerilen günlük tedavi dozlarından çok yüksek dozlarda kullanmaları, oral kullanımının yaygın olması; ancak intravenöz, rektal ya da kapsülün içeriğini boşaltıp burundan çekme şeklinde kullanımlarının olabileceği, etkisinin hızlı başlaması, ilaca hızlı tolerans gelişmesi ve yoksunluğun çabuk başlamasıdır.²⁸

Terapötik olarak kullanıldığında gabapentinoidler bölünmüş dozlarda uygulanır; kötüye kullanıldığında ise tek bir büyük doz olarak alınmaktadır. Kişisel anlatılara dayalı gabapentinoidle ilgili bir blogda katılımcılar, tek başına ya da diğer maddelerle (esrar, opioid, alkol vs.) birlikte gabapentini 1.000-4.800 mg ve pregabalini 750-1.200 mg doz aralığında kullandıklarını ifade etmişlerdir.²⁹ Hatta tek seferde daha büyük miktarları absorbe etmek için "paraşütle atlama" yolu tanımlanmıştır. Bu yöntemde ezilmiş tablet veya açılmış kapsüller tadı maskeleyen için bir kese (örneğin; tuvalet kağıdı) içine boşaltılıp yutulur. Kâğıt mideye ulaştığında hızlı bir şekilde çözünme ve doz bolusu olur.³⁰

Gabapentinoidlerin kötüye kullanım sıklığı da değişmektedir. Genel popülasyonda, insanların %36,8'inin ayda 1 kezden daha az, %50'sinin ayda 1 ile haftada 1 arasında ve %13,1'inin ise haftada 1 defadan daha fazla kötüye kullandığı tespit edilmiştir. Kötüye kullanılan gabapentinoidler çoğunlukla sağlık hizmeti sağlayıcılarından (%63,1), aile veya tanıdıklardan (%57,8), internet üzerinden (%47,3) ve yurt dışından (%7,8) temin edilmektedir.²⁶

Pregabalin, gabapentine göre daha hızlı absorpsiyonu ve etki başlangıcı olması nedeni ile daha yüksek kötüye kullanım potansiyeline sahiptir.³¹ Literatürde, madde kötüye kullanım öyküsü olmadan pregabalin kullanım bozukluğu olan 3 hasta bildirimi yapılmıştır.³²⁻³⁴ Bu hastalardan 1'inde; pregabalinin olağan dozlarda kullanıldığı (<300 mg/gün), sigara ile birlikte kullanımda öfori ve anksiyolitik etki üzerinde sinerjik etkileşim gösterdiği için tütün kullanım bozukluğu da geliştiği bildirilmiştir.³⁴ Bu özellikleri nedeni ile pregabalin 2010 yılında Avrupa Birliği'nde rekreasyonel psikoaktif maddeler listesine dâhil edilmiştir.²⁷

Opioid kullanıcıları, pregabalinin opioidlerin etkilerini güçlendirdiğini ve yoksunluk semptomlarının istenmeyen etkilerini azalttığını bildirmişlerdir. Opiat bağımlılığı olan 124 kişide yapılan bir çalışmada; hastaların %12,1'inin idrar tetkiklerinde pregabalin pozitif bulunmuş ve pregabalini tıbbi endikasyon dışı kullandıkları tespit edilmiştir.⁹

Madde kullanım bozukluğu (MKB) kliniğinde yapılan bir çalışmada, opioid bağımlılığı nedeni ile tedavi edilenlerin %22'si gabapentini ve %7'si pregabalini kötüye kullanır iken, nonopioid bağımlılık için tedavi edilen hastaların hiçbirinin kötüye kullanmadığı gösterilmiştir.³⁵

Gabapentinoidlerin kötüye kullanımındaki artış bir dizi faktöre bağlanabilir. Bu faktörler arasında; endikasyonunun genişletilmesi ve endikasyon dışı kullanımının artması, büyük miktarlarda reçetelerin elde edilmesinin kolaylığı, hızlı doz titrasyon çizelgeleri, doktorlar arasında kötüye kullanım potansiyelinin tam bilinmemesi, çoklu ağrı tiplerinin tedavisinde opioidlere alternatif arayışı, reçeteli opioidlerin bulunabilirliğinin azalması, nispeten ucuz olması ve yasa dışı pazarlamasının olması sayılabilir.^{1,30}

Gabapentinoidlere bağlı zarar ve bağımlılık riski diğer sedatif ve stimülanlara göre daha düşüktür. Gabapentinoidlerin ve klasik psikoaktif maddelerin (opiatlar, alkol, benzodiazepinler) bağımlılık ve tehlike risklerinin karşılaştırmalı değerlendirildiği bir derlemede; gabapentinoidlerin fiziksel bağımlılıkta ılımlı, bilişsel bağımlılıkta ise (özellikle MKB öyküsü olanlarda) çok zayıf etkileri olduğu gösterilmiştir. Bağımlılık yapma potansiyeli açısından pregabalin, gabapentinden daha riskli bulunmuştur. Toksikite açısından özellikle yaşlılarda, opioid veya sedatif ilaçlarla birlikte alındığında zayıf-ılımlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Geleneksel psikoaktif maddelerde ise karşılaştırılan tüm parametreler açısından güçlü-çok güçlü etkiler görülmüştür.³⁶

Tıbbi ilaç kötüye kullanım oranının yüksek olduğu gruplardan biri de mahkûmlardır.

Dünya çapında mahkûmların tıbbi ilaçları kötüye kullanımının sık olduğu bilinmektedir. Gabapentinoidlerin de kötüye kullanımı cezaevi popülasyonunda iyi tanımlanmıştır. Erkek olmak, kendisinde ya da ailesinde MKB öyküsünün olması, uzun hükümlülük süresi, düşük eğitim düzeyi risk faktörü olarak belirtilmektedir.³⁷ Türkiye'de cezaevi hekimlerine yapılan bir anket çalışmasında, gabapentinodlerin sıklıkla talep edildiği ve kötüye kullanıldığı sonucu çıkmıştır.³⁸ İlhanlı ve ark.nın cezaevi popülasyonunda yaptığı bir çalışmada; bazı

cezaevlerinde gabapentinoid kullanım oranı normal populasyona göre daha yüksek bulunmuş. Çoklu ilaç kullanımı, alkol ve ilaç bağımlılığı, çeşitli yoksunluk belirtileri, revire gitme sayısı ve hastaneye sevk sayısı ile aralarında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.³⁹ İngiliz ve İskoç hapisanelerinde de gabapentinoidler en çok talep edilen reçeteli ilaçlardandır. İngiltere’de diversiyon potansiyelinin yüksek olması nedeni ile bazı hapisanelerde pregabalin reçeteleri reddedilmektedir.^{40,41} Diversiyon; reçeteli ilaçların kasıtlı (birine reçetesiz kişisel ilaç satılması gibi) veya kasıtsız (hırsızlık gibi) yetkisiz satışı veya paylaşımı olarak tanımlanmaktadır. Reccoppa ve ark. ABD hapishane sisteminde yaygın gabapentin diversiyonunu bildirmişlerdir.⁴²

GABAPENTİNOİD TOKSİSİTESİ

Gabapentinoidlerin olumlu yan etki profiline rağmen giderek artan oranda toksikolojik ölüm raporları bildirilmektedir. Literatürde, akut gabapentin ve pregabalin doz aşımaları tanımlanmıştır. Amerikan Zehirlenme Kontrol Merkezi veri tabanında yapılan bir inceleme sonucunda, gabapentin için 116, pregabalin için 23 yüksek doz aşımı vakası bildirilmiştir. 96.000 mg gabapentin ve 9.000 mg pregabalin kadar olan çok yüksek dozlarda alıma rağmen çoğu hasta hafif-orta derecede semptomlar yaşayarak tamamen düzelmiştir. Ölümcül olan vakaların çoğunda eş zamanlı madde (özellikle opioid) alımı belirtilmiştir.⁴³

Opioidlerle birlikte tüketimi değerlendiren sınırlı veri olmasına rağmen bir vaka-kontrol çalışmasında; birlikte verilen gabapentin ve opioidler sadece reçete edilen opioidlerle karşılaştırıldığında ölüm riskini önemli ölçüde artırmıştır. Bu durum, opioid kullanımına bağlı bağırsak geçişinin yavaşlamasıyla gabapentinin yüksek konsantrasyonlara ulaşmasına ve ilave solunum depresyonu yapmasına atfedilmiştir.⁴⁴ Genel olarak tek başlarına kullanımları güvenli olmasına rağmen, opiatlar ve diğer sedatiflerle birlikte alındığında santral sinir sistemi depresyonunu artırarak ölümcül sonuçlara neden olabilmektedir.³¹

GABAPENTİNOİD KESİLME SENDROMU

Pregabalin kesilme sendromu ile ilgili az sayıda literatür vardır. Bildirilen vakalarda genel olarak kesilme sonrası terleme, taşikardi, hipertansiyon, titreme, ishal, ajitasyon, paranoya, işitsel halüsinasyonlar, mutizm, kendine zarar verme ve intihar girişimi belirtileri gözlenmiştir. Kesilme belirtilerinin ciddiyeti, doz ve ilacın kullanıldığı süreyle ilişkilidir. Pregabalinin kesilme semptomlarının mekanizmasının benzodiazepin ve etanole benzer olduğu ve kesilmesinin GABA’nın üretilmesinden sorumlu enzimin üretimini artırdığı varsayılmaktadır. Kesilme semptomlarını azaltmak için kademeli doz azaltımı önerilmektedir.^{45,46} Yavaş doz azaltımı sonrası bile yoksunluk belirtileri gözlenebileceğinden dikkatli bir izlem gerekmektedir.⁴⁷

Bildirilen gabapentin kesilme belirtileri terleme, taşikardi, gastrointestinal semptomlar, anksiyete, ajitasyon, konfüzyon, katatonik ve epileptik nöbetleri içerir. İlacın kesilmesinden sonra 12 saat-7 gün içinde başlayabilir. Gabapentin replasmanı vakaların çoğunda yoksunluk semptomlarını iyileştirir.⁴⁸

GABAPENTİNOİD GENEL REÇETELEME ÖNERİLERİ

İngiltere Ulusal Sağlık Servisi, gabapentinoid reçetelenenlere bazı tavsiyelerde bulunmuştur. Pregabalin ve gabapentin reçete eden hekimler, bu ilaçların potansiyel yararlarının yanı sıra bağımlılığa yol açabileceğini ve kötüye kullanılabileceğini bilmelidir. Kötüye kullanım riskini azaltacak şekilde uygun hastalarda kullanmaları gerekir ve eğer kötüye kullanım ortaya çıkarsa bunu ortaya koyabilecek ve yönetebilecek durumda olmalıdır. Hastalar, semptomların tedavisi için ilaçların etkililiği ve bağımlılık dâhil olası zararları konusunda bilgilendirilmelidir.

Mevcut veya geçmiş MKB bozukluğu olan hastalarda, gabapentinoidlerle tedaviden kaçınılmalı veya vazgeçilmez ise dikkatli bir şekilde sıkı bir tedavi takibi ve reçeteli izlem yaparak sınırlı bir süre boyunca uygulanmalıdır. Normalde hiçbir hasta, kötüye kullanım konusundaki endişelerden dolayı ken-

dilerine faydalı olabilecek ilaçlara erişimin dışında tutulmamalıdır. Daha az zararlı alternatif ilaçlar, genellikle pregabalın ve gabapentinin kullanıldığı durumlar için birinci basamak tedaviler olabilir.

Gabapentin ve pregabalın, genellikle lisanslı endikasyonları için reçete edilmelidir. İlaçlar nöropatik olmayan ağrı sendromları için de reçete edilmekle birlikte, uygulamayı destekleyecek çok az kanıt vardır. Kas-iskelet sistemi ağrıları için fizik tedavi, egzersiz gibi uygulamalar daha fazla düşünülmelidir.⁴⁹

Randevular sırasında spesifik ilaçlar ya da daha yüksek dozajlar talebi, doktor alışverişi, kaybedilen veya çalınan ilaç iddia etmesi, birden fazla eczane kullanması, reçetenin sigortadan faturalandırılmadan elden ödeme yapmak istemesi kötüye kullanımının ipuçları olabilir.⁵⁰ Spesifik olarak ilaç talep eden hastalar (özellikle yeni veya bilinmeyen hastalar) son derece dikkatli bir şekilde tedavi edilmelidir. Ayrıca, ilacı arayanların kendileri için almıyor olabileceği, yasa dışı pazarda başkalarına tedarikte olabileceği unutulmamalıdır.⁵¹ İlaç verilen şüpheli hastalarda da idrarda ilacın negatif sonuç vermesi diversiyona işaret edebilir. Genel popülasyonda yapılması pratik olmayan bu idrar testi, MKB öyküsü olan hastalar gibi riskli popülasyonda bakılabilir.

BAZI SPESİFİK DURUMLARDA UYGUN KULLANIM ÖNERİLERİ

Gabapentinoidler, nöropatik ağrı için çok sayıda kılavuzda 1. basamak tedavi seçenekleri olarak kabul edilir. Nöropatik ağrıda öncelikli olarak gabapentin başlanmalı, tolere edilmezse pregabaline geçilmelidir. Pregabalın doz artımı standart (3 günde 1 günlük 25 mg) ve hızlı (3 günde 1 günlük 75 mg) yapılabilir. Gabapentin de ise standart (3 günde 1 günlük 300 mg) ve yavaş (3 günde 1 günlük 100 mg) yapılabilir. Reçete yazanların gerçekçi beklentileri ve tedavi hedefleri olmalıdır. Ağrısız duruma ulaşmak her zaman mümkün değildir. Ağrıda %50 azalma klinik çalışmalarda sıkça kullanılan bir son noktadır. Yeterli dozda 2-4 hafta içinde tedaviye cevap alınamazsa ilaç kesilmelidir. Günlük doz azaltımı pregabalın için haftada maksimum 50-100

mg, gabapentin için her 4 günde bir maksimum 300 mg olması tavsiye edilmektedir. Kreatinin klirensi 60 mL/dk'nın altında pregabalın için, 80 mL/dk'nın altında gabapentin için doz ayarlaması yapılmalıdır.⁵²

Yeni kullanıcılardan oluşan bir kohort çalışmasında, yanlış kullanım potansiyeli gabapentin ve duloksetine kıyasla pregabalinde daha yüksek bulunmuştur. Yanlış kullanıcılarda pregabalın için %11,6, gabapentin için %10,7 oranında birincil bağımlılık gelişmiştir.⁵³ Bir selektif serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü olan duloksetin kronik, nöropatik ağrıda analjezik etkisini inen inhibitör yollar üzerinden göstermektedir. Fibromiyaljiye bu analjezik etkisinin yanında hastalığa sıklıkla eşlik eden depresyon ve anksiyetenin tedavisinde de etkilidir. Kreatinin klirensi 30 mL/dk'nın altında bu ilaçlar tavsiye edilmemektedir. Sistemik bir derlemede, bu grup ilaçlar ve pregabalinin fibromiyaljiye plaseboya göre üstün oldukları, semptomları azaltmada ilaçlar arasında farklılıklar olduğu ve benzer yan etki profili gösterdikleri belirtilmiştir. Gabapentinoidlere alternatif tedavi olarak düşünülebilir.⁵⁴

SONUÇ

Gabapentinoidler, birçok kronik durumun tedavisinde önemli bir rol oynadıklarından, mevcut kanıtlar, kullanımlarının kısıtlanması gerektiğini göstermez. Bunun yerine gabapentinoidlerin güvenli reçete edilmesinin yanı sıra kötüye kullanım belirtilerinin ve risk faktörlerinin tanımlanmasına daha fazla önem verilmesi gerekmektedir.

Gabapentinoidlerden fayda görecektir birçok kişi (alkol yoksunluğu, kronik ağrı, epilepsi gibi) artan kontroller nedeni ile ilacını almakta zorluklarla karşılaşabilir. Kötüye kullanım etiketlemesi yapılmaksızın, hastalar tekrar muayene edilip risk analizi yapılmalıdır. Bağımlılık için kişisel yatkınlık faktörleri ve psikiyatrik komorbiditelerin farkında olunmalıdır. Bu alandaki detaylı bilgiler azdır, sistemik veri toplanması ve analiz edilmesi gerekmektedir. Gabapentinoid kötüye kullanımı için risk faktörlerini belirlemek ve kötüye kullanma eğilimini detaylı tanımlamak için ileri çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Goodman CW, Brett AS. Gabapentin and pregabalin for pain-is increased prescribing a cause for concern? *N Engl J Med*. 2017;377:411-4. [Crossref] [PubMed]
2. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, et al. Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1335-42. [Crossref] [PubMed]
3. US Department of Justice. Lists of scheduling actions controlled substances, regulated Chemicals; 2019. p.89. [Link]
4. Peckham AM, Ananickal MJ, Sclar DA. Gabapentin use, abuse, and the US opioid epidemic: the case for reclassification of a controlled substance and the need for pharmacovigilance. *Risk Manag Healthc Policy*. 2018;11:109-16. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Mayor S. Pregabalin and gabapentin become controlled drugs to cut deaths from misuse. *BMJ*. 2018;363:k4364. [Crossref] [PubMed]
6. de Guglielmo G, Cippitelli A, Somaini L, et al. Pregabalin reduces cocaine self-administration and relapse to cocaine seeking in the rat. *Addict Biol*. 2012;18:644-53. [Crossref] [PubMed]
7. Stahl SM. Stah'in Temel Psikofarmakolojisi, Anksiyete bozuklukları ve anksiyolitikler. Alkın T, çeviri ed. 4. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2015. p.388-420.
8. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug. *Epilepsy Res*. 2007;73:137-50. [Crossref] [PubMed]
9. Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C, et al. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:2021-5. [Crossref] [PubMed]
10. Usta C, Akbas M. Periferik nöropatik ağrı tedavisinde pregabalin ile oluşan ilaç advers etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bulteni*. 2011;21:219-24. [Crossref]
11. Bockbader HN, Wesche D, Miller R, et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:661-9. [Crossref] [PubMed]
12. Jones DL, Sorkin LS. Systemic gabapentin and S(+)-3-isobutyl-gamma-aminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain Res*. 1998;810:93-9. [Crossref] [PubMed]
13. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; CD007076. [Crossref] [PMC]
14. Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs*. 2014;28:491-6. [Crossref] [PubMed]
15. Bobes J, Rubio G, Terán A, et al. Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: an assessment of its effectiveness in dailyclinical practice. *Eur Psychiatry*. 2012;27:301-7. [Crossref] [PubMed]
16. Kämmerer N, Lemenager T, Grosshans M, et al. Pregabalin for the reduction of opiate withdrawal symptoms. *Psychiatr Prax*. 2012;39:351-2. [Crossref] [PubMed]
17. Guglielmo R, Martinotti G, Clerici M, et al. Pregabalin for alcohol dependence: a critical review of the literature. *Adv Ther*. 2012;29:947-57. [Crossref] [PubMed]
18. Myrick H, Malcolm R, Randall PK, et al. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009;33:1582-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Salehi M, Kheirabadi GR, Maracy MR, et al. Importance of gabapentin dose in treatment of opioid withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:593-6. [Crossref] [PubMed]
20. Şengül AC. İlaç suistimali ve ilaç bağımlılığı. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*. 2010;3:199-203.
21. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, et al. Abuse potential of pregabalin: a systematic review. *CNS Drugs*. 2016;30:9-25. [Crossref] [PubMed]
22. Gürpınar D, Tokuçoğlu L. Bağımlılık yapan maddeleri kullanmak için duyulan arzu ve bu maddelerle ilgili rüyalar. *Journal of Dependence*. 2006;7:38-43.
23. Abay E, Ateş İ. Bağımlılığın genetiği. *Bağımlılık Dergisi*. 2001;2:68-70.
24. Chiappini S, Schifano F. A decade of gabapentinoid misuse: an analysis of the European Medicines Agency's 'suspected adverse drug reactions' database. *CNS Drugs*. 2016;30:647-54. [Crossref] [PubMed]
25. Stannard C. Misuse of gabapentin and pregabalin: a marker for a more serious malaise? *Addiction*. 2016;111:1699-700. [Crossref] [PubMed]
26. Kapil V, Green JL, Le Lait MC, et al. Misuse of the γ -aminobutyric acid analogues baclofen, gabapentin and pregabalin in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78:190-1. [Crossref] [PubMed] [PMC]
27. Smith RV, Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction*. 2016;111:1160-74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M, et al. Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. *Psychother Psychosom*. 2011;80:118-22. [Crossref] [PubMed]
29. Erowid Experiences. [Link]
30. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs*. 2017;77:403-26. [Crossref] [PubMed]
31. Häkkinen M, Vuori E, Kalso E, et al. Profiles of pregabalin and gabapentin abuse by post-mortem toxicology. *Forensic Sci Int*. 2014;241:1-6. [Crossref] [PubMed]
32. Driot D, Chicoulaa B, Jouanjus E, et al. Pregabalin use disorder and secondary nicotine dependence in a woman with no substance abuse history. *Therapie*. 2016;71:575-8. [Crossref] [PubMed]
33. Halaby A, Kassm SA, Naja WJ. Pregabalin dependence: a case report. *Curr Drug Saf*. 2015;10:184-6. [Crossref] [PubMed]
34. Ashwini S, Amit DR, Ivan NS, et al. Pregabalin dependence with pregabalin induced intentional self-harm behavior: a case report. *Indian J Psychiatry*. 2015;57:110-1. [Crossref] [PubMed] [PMC]
35. Wilens T, Zulauf C, Ryland D, et al. Prescription medication misuse among opioid dependent patients seeking inpatient detoxification. *Am J Addict*. 2015;24:173-7. [Crossref] [PubMed]
36. Bonnet U, Richter EL, Isbruch K, et al. On the addictive power of gabapentinoids: a mini-review. *Psychiatr Danub*. 2018;30:142-9. [Crossref] [PubMed]
37. Collopy KT, Friesse G. Prescription for danger. Prescription drug abuse is rampant among today's adolescents; here's what you need to know about this epidemic. *EMS World*. 2010;39:38-45. [PubMed]
38. Şengül CB, Şengül C, Albuz B. Mahkumlarca kötüye kullanılan ilaçlar değişiyor mu? Cezaevi hekimleri ile gerçekleştirilen bir ön araştırma. *Bağımlılık Dergisi*. 2015;16:113-8.
39. İlhanlı İ, Güder N, Gül M. Gabapentinoids in penitentiaries: an abuse and addiction research. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2017;63:318-28. [Crossref] [PubMed] [PMC]
40. HM Inspectorate of Prisons. Changing patterns of substance misuse in adult prisons and service response. Thematic report by HM Inspectorate of Prisons; 2015. p.83. [Link]
41. Baird CR, Fox P, Colvin LA. Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers. *Eur Addict Res*. 2014;20:115-8. [Crossref] [PubMed]

42. Reccoppa L, Malcolm R, Ware M. Gabapentin abuse in inmates with prior history of cocaine dependence. *Am J Addict.* 2004;13:321-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Wills B, Reynolds P, Chu E, et al. Clinical outcomes in newer anticonvulsant overdose: a poison center observational study. *J Med Toxicol.* 2014;10:254-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, et al. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: a population-based nested case-control study. *PLoS Med.* 2017;14:e1002396. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Sussex Partnership NHS Trust. HM Prison Service. Protocol for the management of Pregabalin and Gabapentin use in HMP Lewes. Lewes UK; 2016. p.2.
46. Barrett J, Kittler L, Singarajah C. Acute pregabalin withdrawal: a case report and review of the literature. *Southwest J Pulmonary Crit Care.* 2015;10:306-10. [[Crossref](#)]
47. Naveed S, Faquih AE, Chaudhary AMD. Pregabalin-associated discontinuation symptoms: a case report. *Cureus.* 2018;10:e3425. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Mersfelder TL, Nichols WH. Gabapentin: abuse, dependence, and withdrawal. *Ann Pharmacother.* 2016;50:229-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Public Health England and NHS England. Pregabalin and gabapentin: advice for prescribers on the risk of misuse. Public Health England and NHS England; 2014. [[Link](#)]
50. Howland RH. Gabapentin for substance use disorders: is it safe and appropriate? *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2014;52:13-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Robinson G, Judson G, Loan R, et al. Patterns of prescription drug misuse presenting to provincial drug clinics. *N Z Med J.* 2011;124:62-7. [[PubMed](#)]
52. HERPC (Hull & East Riding Prescribing Committee). Guidelines for the prescribing of: The initiation, management and discontinuation of pregabalin and gabapentin prescribing for neuropathic pain in primary care. Prescribing Guideline: Pregabalin Gabapentin; 2016. p.5. [[Link](#)]
53. Driot D, Jouanjus E, Oustric S, et al. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:1260-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain.* 2010;6:505-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]