

## Ergenlik Döneminde Yeni Bir Tehdit: Pregabalin Suistimali

### *A New Threat in Adolescence: Pregabalin Abuse*

Betül Öztürk

İlknur Bodur

Aysun Tekeli

Ayla Akça Çağlar

Can Demir Karacan

Nilden Tuynun

#### Öz

Pregabalin glutamat, noradrenalin ve madde P gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltarak etki gösteren yeni jenerasyon bir gabapentinoiddir. Günümüzde nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisi için kullanılmaktadır ve bazı durumlarda antikonvülsan, anksiyolitik ve analjezik özelliklere sahiptir. Bazı vaka raporları ve epidemiyolojik çalışmalar, kullanımının son on yılda önemli ölçüde arttığından pregabalinin suistimal edilme potansiyeli konusunda kaygı uyandırmıştır. Terapötik dozları aşan miktarda alındığında potansiyel öforik ve disosiyatif etkileri olduğu için uyuşturucu bağımlıları pregabalini rekreasyon amaçlı kullanmaktadır. Kötüye kullanım potansiyeli ve suistimalin ardındaki mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, istismar vakalarında yaş sınırı da kademeli olarak azalmaktadır. Bu çalışmada, çocuk acil polikliniğine başvuran ve pregabalin suistimali olan üç adölesan olgu sunuldu.

**Anahtar kelimeler:** Pregabalin, suistimal, ergenlik

#### ABSTRACT

Pregabalin is a new generation gabapentinoid that exerts its effect by causing a decrease in the release of neurotransmitters such as glutamate, noradrenaline, and substance P. It is currently used for the treatment of neuropathic pain and fibromyalgia and has anticonvulsant, anxiolytic, and analgesic effects in some conditions. Several case reports and epidemiological studies have raised concern about potential of pregabalin abuse since its use has increased substantially over the last decade. Drug abusers are using it for recreational purposes since it has potential euphoric and dissociative effect when taken in excess of therapeutic doses. The mechanisms behind its abuse potential, and misuse are not fully known. Furthermore, the age limit has gradually decreased in cases of abuse. In this study, we have presented three adolescent patients with pregabalin abuse who were referred to pediatric emergency outpatient clinic.

**Keywords:** Pregabalin, abuse, adolescence

Alındığı tarih: 28.12.2018

Kabul tarihi: 22.06.2019

Yayın tarihi: 26.07.2019

Betül Öztürk

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ankara - Türkiye

✉ drbetulozaydinozturk@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8000-3599

İ. Bodur 0000-0002-4135-5700

A. Tekeli 0000-0002-3639-2224

A. Akça Çağlar 0000-0002-3312-2448

C.D. Karacan 0000-0001-5301-8106

N. Tuynun 0000-0002-5359-4215

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Ankara, Türkiye

## GİRİŞ

Pregabalin ve yapısal analogu olan gabapentin gama aminobütirik asit (GABA) nörotransmitterlerinin ligandı olarak bilinirler. Nöronal eksitabilite inhibitör mediatörleri olarak davranırlar, normal nöron aktivasyonunu etkilemezlerken hiperaktif nöron aktivasyonunu azaltırlar<sup>(1)</sup>. Gabapentinoidlerin GABA-mimetik özelliklere sahip oldukları düşünülürken<sup>(2)</sup> muhtemelen dopaminerjik "ödül" sistemi üzerinde doğrudan/dolaylı etkilere sahiptirler<sup>(3)</sup>. Pregabalin parsiyel epilepsi, yaygın anksiyete bozukluğu; periferik ve santral nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisi için onaylanmıştır<sup>(1)</sup>. Reçete edilmesi hızla artmakta olan ilacın dünya çapında toplam satı-

şı 2012 yılında 4,6 milyar ABD dolarına ulaşmıştır<sup>(1)</sup>. Yaygın klinik kullanıma girdiğinden beri, özellikle diğer ilaçlarda kötüye kullanım öyküsü olan bireyleri içeren pregabalin kötüye kullanım raporları daha sık ortaya çıkmaktadır<sup>(4)</sup>. ABD, Fransa, Finlandiya gibi ülkelerde, pregabalinin büyüyen karaborsası ile birlikte hem reçetelenmesinin hem de suistimale bağlı ölümlerin artan seviyeleri bildirilmiştir<sup>(3)</sup>.

Yeterli güvenilirlik ve etkinlik bilgisi bulunmadığı için, pregabalinin 12 yaş altı pediatrik hastalarda ve ergenlerde kullanımı önerilmez. Çocuklarda kullanımı olmadığı için her doz toksik olarak kabul edilmektedir. Antidotu yoktur. Özellikle yüksek doz alımlarda SSS depresyonu, öfori, ataksi, nistagmus, supraventriküler taşikardi ve elektrokardiyografide (EKG) PR



© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

mesafesinde uzama, trombositopeni, elektrolit denge-sizliği, hipoglisemi, böbrek yetmezliği, gastrointes-tinal sistem kanaması, kreatin kinaz artışı gözlemlenebilir <sup>(5)</sup>.

Bu olgu sunumunun amacı bağımlılık yapan davranışları tetikleme mümkün olan pregabalinin kötüye kullanımına işaret etmek ve çocuk yaş grubunda dahi erişimi bu kadar kolay olan bu ilaçlar üzerine dikkat çekmektir.

#### **OLGU 1:**

16 yaşındaki erkek hasta 7 adet pregabalin (Lyrica®) 300 mg tablet oral ve eşzamanlı alkol (iki şişe bira) içtikten 5 saat sonra evde baygın halde bulunarak 112 ile acil servisimize getirildi. Hastanın ilaç alımı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre yaklaşık beş saattir. Hastanın bilinci laterjik, vital bulgularında tansiyon arteriyel (TA): 130/70 mmHg ve nabız: 120/dk, vücut sıcaklığı 36°C, solunum sayısı 22/dk, kan şekeri: 81 idi. Desteksiz yürüyemeyen hastanın tremoru, dismetrisi, ellerde aralıklı myoklonik atımları ve artmış derin tendon refleksi mevcuttu. Acil serviste destek tedavisi ile monitorize izleme alındı.

Kan gazı, hemogram, acil biyokimya, amilaz, lipaz, kreatin kinaz (CK), CK\_MB, troponin-I ve EKG normaldi. Bilinci altı saat sonra açıldı. Biyokimya, amilaz, lipaz, kreatin kinaz (CK), CK\_MB, troponin-I ve EKG normaldi. Bilinci altı saat sonra açıldı. Altı saat sonra kontrol tetkiklerinde CK düzeyi: 329 IU/L (38-174) olarak yüksek bulundu. Destek tedavisi olarak yalnızca hidrasyon tedavisi uygulanan ve izlemde ajitasyon ve çekilme sendromu bulguları gözlenmeyen hasta 24 saat bitiminde şifa ile taburcu edildi.

#### **OLGU 2:**

On üç yaşında erkek hasta 3 adet pregabalin 300 mg tablet alma ve arkasından 5 kez kusma şikayeti ile yakınları tarafından çocuk acil servisimize getirildi. Hastanın ilaç alımı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre 6 saattir. Hastanın genel durumu uykuya meyilli vital bulguları normaldi. Hastanın fizik muayenesinde yer, zaman ve kişi oryantasyonu tamdı, konjonktivalar hiperemik ve diğer sistem muayenesi doğaldı. Hasta acil serviste destek tedavisi ile moni-

torize izleme alındı.

Kan gazı, hemogram, acil biyokimya, amilaz, lipaz, CK\_MB, troponin-I ve EKG normaldi. Başvuruda CK 809 IU/L iken kontrolde 609 IU/L ye gerileyen hasta- lar 24. saatin sonunda şifa ile taburcu edildi.

#### **OLGU 3:**

On üç yaşında erkek hasta 3 adet pregabalin 300 mg tablet oral ve arkasından 3 kez kusma şikayeti ile çocuk acil servisimize getirildi. Hastanın ilaç alımı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre 6 saattir. Hastanın genel durumu uykuya meyilli vital bulguları normaldi. Hastanın fizik muayenesinde yer, zaman ve kişi oryantasyonu tam, konjonktivalar hiperemik ve diğer sistem muayenesi doğaldı. Acil serviste destek tedavisi ile monitorize izleme alındı.

Kan gazı, hemogram, acil biyokimya, amilaz, lipaz, CK, CK\_MB, troponin-I ve EKG normaldi. Bilinci bir saat sonra açılan hasta sekiz saat sonra şifa ile eve gönderildi.

Tüm hastalar Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ve Sosyal Hizmetler bölümleri ile görüşülerek takibe alındı.

#### **TARTIŞMA**

Pregabalin (Lyrica®) epilepsi, sinir ağrısı ve anksiyete tedavisinde kullanılır <sup>(6)</sup>. Öfori, gelişmiş sosyallik ve esrar benzeri "yüksek"/gevşeme ve aynı zamanda "zombi benzeri" etkiler gabapentinin kötüye kullanımı ile ilişkili olabilir <sup>(7)</sup>. Olgularımız da ilacı özkıyım amacıyla değil keyif vermesi için aldıklarını iddia etmişlerdir.

Esrar, alkol, seçici serotonin geri alım inhibitörleri; liserjik asit dietilamit, amfetamin ve gama-hidroksibutirat, gabapentin ile kombine edilerek kullanıldığı bildirilmiştir <sup>(4)</sup>. Bir olgumuz da alkol ile beraber kullanılmıştı. İkisi de santral sinir sistemine etki etmekte ve birlikte alındıklarında bu etkileri artmaktadır. Bu durum dikkat eksikliğinden solunum depresyonuna kadar yan etkilere sebep olabilmesine rağmen bizim hastamızda bu etkiler görülmemiştir <sup>(8)</sup>.

Pregabalin'in 48.9 gr'a kadar olan dozu tolere edilmiştir ve doz aşımından (insan için önerilen dozun 20 katı alımlarda dahi) ölen vaka bildirilme-

miştir<sup>(9)</sup>. Olgularımızda en yüksek dozda ilaç alımı 2.1 gr ile belirtilen dozun altındaydı. İlk olgu ilacı alkol ile birlikte almıştı.

Pregabalinin yüksek doz kullanılmasında çeşitli yan etkiler ortaya çıkmaktadır<sup>(5)</sup>. İki olgumuzda ilımlı CK yüksekliği saptanmış, hidrasyon tedavisi ile gerilemiştir.

Yüksek dozda pregabalinin hızlı kesilmesinin, yoksunluk semptomları (örn. Uykusuzluk, bulantı, baş ağrısı, titreme, yaygın anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği, iritabilite veya ishal) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>(4)</sup>. Ancak olgularımızda çekilme sendromu bulguları gözlenmedi. Bu durum çok yüksek doz almamış olmalarından kaynaklanabilir.

Pregabalin endikasyon ile reçetelenirken yasadışı olarak edinildiğini doğrulamıştır<sup>(10)</sup>. İskoçya’da, gabapentin/“gabbies”, 300 mg’lık tablet başına 1 sterlin (örn. 1,2 Euro/1,66 ABD Doları) bedelle satın alınabilir ve sokak eroininde “kesme ajanı” olarak kullanılabilir<sup>(7)</sup>. Hastalarımız pregabalinin tanesini 1 TL’ye (0,15 Euro) aldıklarını belirtmişlerdir.

Pregabalin genellikle yüksek dozlarda dahi iyi tolere edilebilen bir ilaç olduğundan literatürde çok eski tarihli bildirilmiş zehirlenme olguları bulunmaktadır<sup>(11)</sup>. Çocuklarda kullanımıyla ilgili yeterli güvenlik ve etkinlik bilgisi bulunmamaktadır. Ancak temin edilmesi ve kötüye kullanılması oldukça kolay olan bu maddeyle ilişkili etkilenen olgu sayısı artabilir. Bu nedenle ilacın reçetesiz satılmasının önüne geçilmesi ve ilacı reçete eden hekimlerin titiz davranması ile pregabalinin kötüye kullanımının önüne geçilebilir.

**Çıkar Çatışması:** Yoktur.

**Hasta Onamı:** Alınmıştır.

**Conflict of Interest:** None.

**Informed Consent:** Acquired.

## KAYNAKLAR

1. Papazisis G, Tzachanis D. Pregabalin’s abuse potential: a mini review focusing on the pharmacological profile: *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(8):709-16. <https://doi.org/10.5414/CP202118>
2. Guglielmo G, Cippitelli A, Somaini L, Gerra G, Li H, Stopponi S et al. Pregabalin reduces cocaine self-administration and relapse to cocaine seeking in therat. *Addict Biol.* 2012;18:644-53. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00468.x>
3. Schifano F. Misuse and Abuse of Pregabalin and Gabapenti n: Cause for Concern? *June.* 2014;28(6):491-6. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0164-4>
4. Schifano F, D’Offizi S, Piccione M, Corazza O, Deluca P, Davey Z 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. <https://doi.org/10.1159/000321079>
5. “Pregabalin.” *Meyler’s Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, Ed. Jeffrey Kenneth Aronson, 16<sup>th</sup> ed., Elsevier Science, 2016, pp. 907-17. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53717-1.00155-4>
6. McNamara S, Stokes S, Kilduff R, Shine A. Pregabalin Abuse amongst Opioid Substitution Treatment Patients. *Ir Med J.* 2015;108(10):309-10.
7. Smith BH, Higgins C, Baldacchino A, Kidd B, Bannister J. Substance misuse of gabapentin. *Br J Gen Pract.* 2012;62(601):406-7. <https://doi.org/10.3399/bjgp12X653516>
8. Pfizer. Highlights of prescribing information: Lyrica. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=561>.
9. Ellenhorn, Matthew J. *Ellenhorn’s Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning.* William &Wilkins. 1998;44(2):366.
10. Grosshans M, Lemenager T, Vollmert C, Kaemmerer N, Schreiner R, Mutschler J et al. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(12):2021-5. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1578-5>
11. Garofalo E, Koto E, Feuerstein T. Experience with gabapentin overdose: Five case studies. *Epilepsia.* 1993;34:157.