

Farmakodynamika a farmakokinetika

Pregabalin má silnou vazbu na α_2 podjednotku napětově řízených kalciových kanálů v centrálním nervovém systému. Důsledkem je redukce influxu kalcia do presynaptické části nervových buněk a následně redukce uvolňování excitačních neurotransmiterů, glutamátu, noradrenalinu, substance P a monoklonálních protilátek proti migréně CGRP do synapsí. Pregabalin snižuje jen patologickou neuronální excitovanost. Neovlivňuje receptory GABA-A, GABA-B ani reuptake GABA. Nemá vliv na Na⁺ kanály, opioidní systém, NMDA, 5HT a dopaminové receptory, neinhibuje tak reuptake dopaminu, serotoninu či noradrenalinu (2, 3).

Pregabalin se po podání nalačno rychle absorbuje. Vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za 1 hodinu po jednorázovém užití, ustálený stav je dosažen za 24–48 hodin po opakovaném podání. Rychlost absorpce se snižuje s jídlem, kdy dochází k poklesu c_{max} přibližně o 25–30 % a prodloužení t_{max} na přibližně 2,5 hod., což nemá význam pro jeho biologickou dostupnost. Perorální biologická dostupnost pregabalinu je ≥ 90 % a je nezávislá na dávce. Farmakokinetika je lineární, s nízkou interindividuální variabilitou. Pregabalin prochází rychle hematoencefalickou bariérou a u potkanů bylo prokázáno, že přechází placentou a je přítomen v mléce v období laktace. Pregabalin se neváže na plazmatické bílkoviny a je vylučován ze systémové cirkulace zejména renální exkrecí jako nezměněná látka. Průměrný eliminační poločas je 6,3 hod. Plazmatická clearance a renální clearance jsou přímo úměrné clearance kreatininu. Úprava dávky pregabalinu u pacientů se sníženou funkcí ledvin (pacienti nad 65 let) a u pacientů léčených hemodialýzou je nezbytná (2, 3, 4).

Dávkování pregabalinu, klinické zkušenosti a využití v psychiatrii

Jak již bylo zmíněno, pregabalin má prokázán antikonvulzivní, analgetický a anxiolytický efekt. Při léčbě neuropatické bolesti je pozorováno snížení bolesti ihned v prvním týdnu léčby a efekt je dlouhodobý. K léčbě bolesti se začíná dávkou 2 × 75 mg/d a pokračuje se titrací dle efektu do řádově stovek miligramů. U generalizované úzkostné poruchy byl pregabalin v dávkách 150–600 mg/den srovnáván

s placebem, lorazepamem, alprazolamem a venlafaxinem (2, 4).

V uvedeném dávkování byl účinný jak u mužů, tak u žen. Došlo k redukci jak psychologických, tak somatických projevů úzkosti. Došlo ke zlepšení kontinuity spánku a v doporučeném dávkování nevyvolával syndrom z vysazení. Doporučená titrace dávky u GAD je iniciálně 150 mg a dále navyšování v týdenních intervalech 150–300–450–600. Pokud se vyskytnou nežádoucí účinky, pak jsou v mírné intenzitě a mají tranzitní charakter. Nejčastěji popisované potíže jsou závratě, nejistota, útlum, somnolence, ataxie, sucho v ústech, celková slabost, mírný hmotnostní přírůstek, otoky a lehké myoklonické záškuby. Může se objevit snížená zraková ostrost. Nežádoucí účinky se minimalizují za 5–15 dní od zahájení léčby, somnolence se zmírňuje do 24 dní (2, 5, 6).

Přestože pregabalin není obecně považován za látku s vysokým rizikem závislosti, někteří lidé mohou vyvinout fyzickou závislost, zejména po dlouhodobém užívání nebo u vyšších dávek. Po vysazení pregabalinu po krátkodobé i dlouhodobé léčbě se u některých pacientů vyskytovaly příznaky z vysazení. Odvykací stav nebo abstinenční syndrom může nastat u jednotlivců, kteří užívají pregabalin pravidelně a náhle přestanou užívat nebo výrazně sníží dávku léku. Rozlišení, zdali se jedná o odvykací syndrom nebo o rebound fenomén je komplikováno faktem, že jak rebound fenomén tak odvykací stav jsou propojeny s aktivací sympatiku a z toho rezultujících symptomů (7, 8, 10).

Abstinenční příznaky mohou zahrnovat nespavost, charakterizovanou obtížnou iniciací a udržení spánku. Mezi další symptomy patří pocity nervozity, úzkosti nebo podrážděnosti, bolesti svalů, kloubů a bolesti hlavy. Mezi méně konstantní patří nevolnost, zvracení a střevní potíže, zrychlený srdeční tep, pocení a celkový pocit tělesné nepohody (7).

Při odvykání od pregabalinu by měla být redukce dávky provedena postupně pod dohledem lékaře, aby se minimalizovaly abstinenční příznaky a rizika komplikací.

Pregabalin je látka s minimem lékových interakcí, ale může potencovat účinek jiných léků s tlumivým působením na CNS (benzodiazepiny, hypnotika, antihistaminika, některá analgetika, alkohol) (9).

Atraktivita pregabalinu

Pro specifické subpopulace pacientů je lákavý rychlý nástup účinku do 1 hod. po užití, při sniffingu nástup do několika minut. Účinky, pro které je pregabalin zneužíván se popisují jako euforizační a aktivizační a jsou závislé na dávce. Dávky do 1 000 mg mají efekt spíše sedativní a anxiolytický. Dávky nad 1 000 mg jsou euforizující a aktivizační. Účinek se s dávkou lineárně zvyšuje (potřebná dávka na jednorázové užití, tzv. „jízdu“ je nad 1 500 mg, průměrně 3 100 mg užitých v jedné denní dávce). Uživatelé preferují dávku ráno. Při dlouhodobém užívání dávek nad 3 100 mg se při náhlém vysazení objevují odvykací příznaky (10, 11). Není zaznamenán stropový efekt (5, 12). U příbuzné molekuly gabapentinu stropový efekt znám je, a proto se neteší takové oblibě jako pregabalin, také euforizační efekt není u gabapentinu popsán (12). Na rozdíl od stimulantů jako je amfetamin nejsou u užívání pregabalinu potíže se spánkem, uživatelé nepopisují palpitace ani paradoxní reakci. Adiktivní potenciál pregabalinu naznačuje v literatuře popsáný a v praxi vídaný výrazný craving po této látce a svévolné navyšování dávky. Objevuje se na černém trhu s léky, přičemž uživateli udávaná cena za 150 mg tabletu je 200 Kč (10, 12).

Klinické zkušenosti autorky

Zkušenosti, které popisují v tomto článku, vychází z mé praxe v adiktologické ambulanci a zejména pak z praxe psychiatra ve věznici, kde je pregabalin nejžádanější a nejužívanější lék, se kterým subpopulace odsouzených zachází jako s návykovou látkou. Záměrně nadměrně a nekolikanásobně překračují doporučené dávkování, užívají lék jinými cestami – oblíbený je sniffing. Pregabalin je ve věznicích oblíbené platidlo, které zcela vytěsnilo dříve užívané benzodiazepiny. Jako výhodu oproti benzodiazepinům uživatelé uvádějí místo inhibice a útlumu pocit nabuzení a aktivizace. K demonstraci výše uvedeného prezentuje autorka následující kazuistiky ze své praxe.

Kazuistika 1

Prvním pacientem je 39letý svobodný muž, který je tělesně zdravý, až na drobné urologické potíže – poškození genitálu po aplikaci parafínu do penisu. Je nezaměstnaný, žije sám v bytě. Aktuálně je podruhé ve výkonu trestu. První kontakt s psychiatrickou péčí je na jaře 2021 ve