

Pregabalin og misbrukspotensial

Salget og omsetningen av pregabalin (Lyrica) i Norge har økt betydelig de siste årene. Det har vært spekulert på om dette kan skyldes misbruk. Reflekterer det økte forbruket et medisinsk behov, utvikling av avhengighet blant brukere eller illegalt salg og misbruk blant rusavhengige? Tilgjengelige data på hvorvidt pregabalin har avhengighetsdannende egenskaper er sparsomme og til dels motstridende.

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Pregabalin ble syntetisert i 1990 som et antiepileptikum (1). I 2004 ble det godkjent i Norge for behandling av perifer nevropatisk smerte og som tilleggshandling av partielle epileptiske anfall.

Ved utvidelse av bruksområdet ble medikamentet i 2006 også godkjent for behandling av generalisert angstlidelse og sentral nevropatisk smerte (I. Heggebø, Statens legemiddelverk, personlig meddelelse). Medikamentet er nå i klinisk bruk også ved fibromyalgi (2). Anbefalt dosering ved de godkjente indikasjonene er fra 150 mg til en maksimaldose på 600 mg per dag fordelt på to eller tre doser.

Materialet og metode

Grunnlaget for artikkelen er et ikke-systematisk litteratursøk i PubMed og i google.com med et skjønsmessig utvalg av artikler basert på forfatterens erfaring innen feltet. I tillegg er det hentet informasjon fra reseptregisterets database.

Salg og omsetning i Norge

Tall fra reseptregisteret viser at omsetning i definerte døgn doser (DDD) har hatt et betydelig økning fra den gang pregabalin fikk markedsføringstillatelse i Norge i september 2004 (DDD 62 466) og frem til 2007 (DDD 2 650 116). Dette følges av en mindre økning i antall brukere (1 512 i 2004 til 21 017 i 2007) (3).

Det økte forbruket indikerer ikke nødvendigvis et eventuelt misbruk, og farmakoepidemiologiske studier er nødvendig for å dokumentere dette (4, 5). Refusjonsreglene ble endret i 2008. Det innebar en økning av legemiddelutgifter for pasienter med kroniske smerter. Dette kan ha medført hamstring av pregabalin i 2007, en mulig forklaring på den økte omsetningen (6). Allikevel gir et såpass eskalerende forbruk grunn til bekymring, og i denne artikkelen vil vi gjennomgå tilgjengelig dokumentasjon vedrørende pregabalins misbrukspotensial.

Farmakologi

Pregabalin er en lipofil analog av den hemmende neurotransmitteren gammaaminobutyrinsyre (GABA). Legemidlet har strukturelle og funksjonelle likheter med gabapentin, men passerer lettere gjennom blod-hjernebarrieren (1). Virkningsmekanismen til pregabalin er ukjent, men prekliniske studier antyder at binding til alfa-2-delta-subenheten av spenningsavhengige kalsiumkanaler i sentralnervesystemet er årsak til de analgetiske og antiepileptiske effektene (fig 1). Det er ikke kjent at pregabalin er aktivt ved reseptorer eller sentralnervøse strukturer som er relatert til rusavhengighet. Selv om pregabalin er et strukturelt derivat av GABA, binder det seg ikke direkte til GABA (A og B)- eller benzodiazepinreseptorene, og har ingen akutt virkning på opptaket eller degraderingen av GABA. Pregabalin er ikke aktivt verken ved opioidreseptorer eller serotonin- og dopaminreseptorer, og hemmer ikke transportmekanismer for serotonin, dopamin eller noradrenalin (7).

Pregabalin metaboliseres i ubetydelig grad hos mennesker, og påvirkes ikke av cytochrom P-450. Stoffet elimineres hovedsakelig via renal utskilling som uendret legemiddel. Hovedmetabolitten av pregabalin utskilles i urin og utgjør kun 0,9 % av dosen. Gjennomsnittlig halveringstid for pregabalin er om lag seks timer, og legemidlet bindes ikke til plasmaproteiner. Disse egenskapene gjør sannsynligheten for farmakokinetiske interaksjoner liten (7).

Avhengighets- og misbrukspotensial

I et dokument fra den europeiske legemiddelmyndigheten EMEA hevdes det at avhengighets- og misbrukspotensialet til pregabalin er lavt. Dette er blant annet basert på dyrestudier som har vist at pregabalin ikke har effekter i hjernens belønningssenter på lik linje med vanedannende stoffer (8). En del av de farmakologiske virkningene likner effektene av angstdempende legemidler som

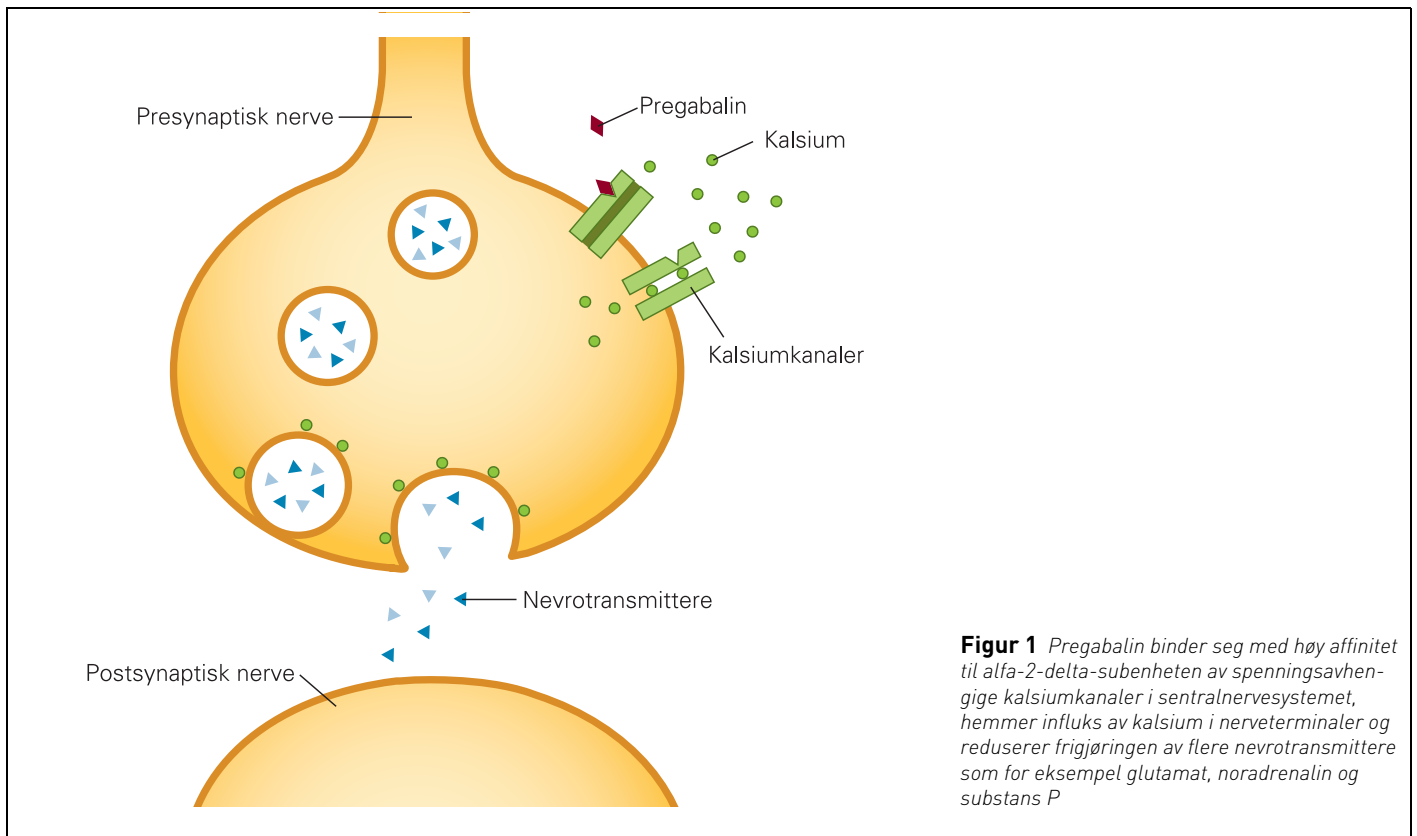
diazepam og alprazolam, men er forbigående og opprettholdes ikke over tid ved kontinuerlig bruk. Data fra kliniske studier antyder at pregabalin kan misbrukes i perioder for å utløse en umiddelbar opplevelse av belønning, men dette skal ikke forsterke motivasjonen for gjentatt bruk (9). Muligens kan dette forklares av pregabalins angstdempende egenskaper uten at stoffet gir en ruseffekt.

I kontrollerte kliniske studier hos over 5 500 pasienter rapporterte 4 % av pregabalinbehandlede og 1 % av placebobehandlede pasienter eufori som en bivirkning (signifikant hyppigere, $p < 0,05$ i pregabalingruppen enn i placebogruppen). I noen populasjonsstudier har rapporteringsfrekvensen av denne bivirkningen variert fra 1 % til 12 % (7). I en studie ble de subjektive effektene av pregabalin undersøkt hos 15 personer som brukte angstdempende legemidler og alkohol for å slappe av (recreational use). Dette var en singeldose, kryssundersøkelse med fem behandlingsalternativer: placebo, diazepam 15 mg, diazepam 30 mg, pregabalin 200 mg og pregabalin 450 mg. Pregabalin sammenliknet med placebo ga positive psykologiske effekter inkludert velvære, men disse effektene var ulik dem ved behandling med diazepam. Dette kan indikere at pregabalin ikke har samme misbruksprofil som benzodiazepiner (8). Studien er imidlertid for liten og av for kort varighet til å kunne generalisere resultatene til større populasjoner.

Hvorvidt pregabalin kan forsterke eller forlenge ruseffekten av opiater eller benzodiazepiner, slik det er påstått av noen rusavhengige, er ukjent. En studie viser at pregabalin kan være effektivt i behandlingen av benzodiazepinabstinens (10). Dette begrunnes med pregabalins angstdempende effekt, som reduserer uro og søvnproblemer knyttet til abstinensstilstanden. Disse egenskapene

Hovedbudskap

- Pregabalin kan gi positive psykologiske effekter, inkludert eufori
- Effektene vedvarer sannsynligvis ikke over tid ved kontinuerlig bruk
- Misbrukspotensialet for pregabalin er mindre enn for benzodiazepiner
- Legemidlet kan dempe symptomer ved benzodiazepinabstinens



Figur 1 Pregabalin binder seg med høy affinitet til α -2-delta-subenheten av spenningsavhengige kalsiumkanaler i sentralnervesystemet, hemmer influks av kalsium i nerveterminaler og reduserer frigjøringen av flere neurotransmittere som for eksempel glutamat, noradrenalin og substans P

kan muligens bidra til misbruk av pregabalin blant rusavhengige for å redusere abstinenssymptomer.

Symptomer på fysisk avhengighet som for eksempel søvnløshet, kvalme, hodepine og diaré er observert hos noen pasienter i kliniske studier etter brå seponering av pregabalin. Den korte halveringstiden kan tenkes å bidra til dette. Sannsynligvis gir pregabalin langt mindre grad av fysisk eller psykisk avhengighet enn benzodiazepiner (9). Snarere kan forekomsten av abstinenssymptomer etter seponering av pregabalin sammenliknes med den man får ved seponering av andre sentralnervøst virkende legemidler (for eksempel antidepressiver) (8).

Utvikling av toleranse for terapeutiske effekter kan bidra til potensielt misbruk av et legemiddel. Pasienter som opplever toleranse, kan på egen hånd øke dosen for å oppnå samme effekt. Toleranseutvikling for pregabalin er undersøkt i åpne langtidsstudier hos pasienter med nevrologiske smerter samt hos pasienter med angstlidelser. Det er ikke vist at pasientene brukte signifikant høyere doser enn anbefalt, og det er derfor ikke sannsynlig at det utvikles toleranse for den smertestillende eller angstdempende effekten av pregabalin (8).

Konklusjon

Eksisterende dokumentasjon tyder på at pregabalin har lavere avhengighets- og misbrukspotensial enn tradisjonelle rusmidler, inkludert benzodiazepiner. Hos pasienter med generalisert angst som samtidig lider av andre

kroniske sykdommer eller har tidligere eller nåværende rusavhengighet, er benzodiazepiner ofte ikke aktuelt som angstdempende middel. Pregabalin kan da være et alternativ, og det har i tillegg fordelen av å ha et lavt interaksjonspotensial i kombinasjon med andre legemidler og lavere potensial for å gi abstinenssymptomer (11). Legemidlet har imidlertid egenskaper som gjør at det kan være attraktivt for å dempe bivirkninger av andre stoffer, og dette kan bidra til at midlet misbrukes av rusavhengige. Man bør også være klar over at bruk av pregabalin ved uklare smertetilstander, ved fibromyalgi og som et generelt angstdempende legemiddel ikke er godkjent i Norge og betegnes som off-label-indikasjon.

Fatemeh Chalabianloo

fatemeh.chalabianloo@helse-bergen.no

Jan Schjøtt

Seksjon for klinisk farmakologi
Laboratorium for klinisk biokjemi
Haukeland universitetssykehus
5021 Bergen

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Nymdelger S, Nieber K. Pregabalin: a neuromodulator for the treatment of neuropathic pain, generalized anxiety disorders and fibromyalgia syndrome. *Med Monatsschr Pharm* 2007; 30: 396–400.
2. Forseth K, Gran J. Fibromyalgi og medikamentell behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1486–7.
3. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. Legemiddelforbruket i Norge 2000. www.legemiddelforbruket.no. [13.3.2008].

4. Hallas J, Støvring H. Templates for analysis of individual-level prescription data. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 260–5.
5. Bramness JG, Furu K, Engeland A et al. Carisoprodol use and abuse in Norway: a pharmacoepidemiological study. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 210–8.
6. Henriksen J. Smertepasienter hamstrer medisiner. *Dagens Medisin* 6.12.2007. www.dagens-medisin.no. [27.2.2008].
7. Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1475–82.
8. European Medicines Agency (EMA). Scientific discussion. London, 20 March 2005. Product name: LYRICA. Product no: EMEA/H/C/000546/II/0004. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/lyrica/Lyrica%20H-546-II-04-AR.pdf. [7.3.2008].
9. Drug Enforcement Administration. Schedules of controlled substances: placement of pregabalin into schedule V. Final rule. *Fed Regist* 2005; 70: 43633–5.
10. Oulis P, Konstantakopoulos G, Kouzoupis AV et al. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepines' use. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 337–40.
11. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ et al. High dose pregabalin is effective for the treatment of generalised anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 240–9.

Manuskriptet ble mottatt 10.7. 2008 og godkjent 28.11. 2008. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.