UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

SPOTŘEBA LÉKŮ S ÚČINNOU SLOŽKOU GABAPENTINU A PREGABALINU A JEJICH ABUSUS V ČR

KAMILA HAVLÍKOVÁ

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. ZUZANA SVOBODOVÁ Ph.D.

Konzultant specialista: Mgr. et Mgr. Martin Svoboda

HRADEC KRÁLOVÉ, 2023/2024

Poděkování:

Mé srdečné poděkování při psaní bakalářské práce náleží především Mgr. Zuzaně Svobodové. Ph.D., za její cenné poznatky a vstřícný přístup. Také bych ráda poděkovala odbornému poradci Mgr. et Mgr. Martinu Svobodovi za jeho zkušenosti a přínosné rady, které jsem mohla ve své práci použít.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorských dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 15. 5. 2024

Kamila Havlíková

Obsah

1 Úvod 9

2 Zadání – cíl práce 10

3 Gabapentin 11

3.1 Historie 11

3.2 Fyzikální a chemické vlastnosti 11

3.3 Syntéza 13

3.3.1 Syntéza z diethylesteru 14

3.3.2 Syntéza z anhydridu 14

3.3.2.1 Hoffmanovo přeskupení – dávkové reaktory 14

3.3.2.2 Hoffmanovo přeskupení – mikroreakční reaktory 15

3.4 Farmakologické vlastnosti 16

3.4.1 Farmakodynamika 16

3.4.2 Farmakokinetika 16

3.4.2.1 Absorpce a distribuce 16

3.4.2.2 Metabolismus a eliminace 16

3.5 Aplikace a dávkování 16

3.6 Nežádoucí účinky 17

3.7 Indikace 18

4 Pregabalin 19

4.1 Historie 19

4.2 Fyzikální a chemické vlastnosti 19

4.3 Syntéza 20

4.3.1 Syntéza pomocí racemické směsi 20

4.3.2 Enantioselektivní syntéza 21

4.3.3 Norefedrinová syntéza 21

4.4 Farmakologické vlastnosti 21
4.4.1 Farmakodynamika 21
4.4.2 Farmakokinetika 22
4.4.2.1 Absorpce a distribuce 22
4.4.2.2 Metabolismus a exkrece 22
4.5 Aplikace a dávkování 23
4.6 Nežádoucí účinky 23
4.7 Indikace 24

5 Závislosti 25
5.1 Definice závislostí 25
5.1.1 Látkové závislosti 25
5.1.2 Nelátkové závislosti 25
5.2 Abusus léků 26
5.2.1 Off-label užití 26
5.2.2 Mezinárodní klasifikace nemocí 27
5.2.2.1 Zneužívání léků a škodlivé užívání 27
5.2.2.2 Závislost na léku (syndrom závislosti) 27
5.3 Nejčastěji zneužívané léky 28
5.3.1 Benzodiazepiny 28
5.3.2 Hypnotika 29
5.3.3 Opioidy 29
5.3.4 Ostatní léky 29

6 Zneužívání gabapentinu a pregabalinu 30
6.1 Vznik závislosti 30
6.2 Rizikové skupiny 31
6.3 Příznaky a rizika závislosti 32
6.4 Předávkování 32
6.5 Laboratorní diagnostika 33

6.6 Čas detekce v moči 33
6.6.1 Rychlotest z moči 34
6.6.1.1 Návod k použití (kazeta) 34
6.6.1.2 Interpretace výsledků 34
6.6.2 Stanovení v plazmě pomocí HPLC s fluorescenční detekcí 35
6.7 Prevence zneužívání 35
6.8 Možnosti léčby 35
6.9 Zneužívání ve světě 36
6.9.1 Španělsko 36
6.9.2 Spojené státy americké 36
6.10 Zneužívání v České republice 37
6.11 Kazuistiky z ČR 37
6.11.1 Kazuistika 1 37
6.11.2 Kazuistika 2 39

7 Závěr 41

8 Použité zkratky 42

9 Seznam obrázků 43

10 Seznam tabulek 43

11 Seznam literatury 44

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická Fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Studijní obor: Zdravotnická bioanalytika

Autor: Kamila Havlíková

Školitel: Mgr. Zuzana Svobodová Ph.D.

Konzultant: Mgr. et Mgr. Martin Svoboda

Název bakalářské práce: Spotřeba léků s účinnou složkou gabapentinu a pregabalinu a jejich abusus v ČR.

Cíl práce: Popsat léky s účinnou složkou gabapentin a pregabalin. Věnovat se jejich spotřebě ve světě i v ČR. Rozebrat otázku abusu těchto léků a vznik závislosti. V závěru se věnovat dvěma konkrétním tuzemským kazuistikám, prvním popsaným v ČR.

Hlavní poznatky: Role gabapentinoidů v klinické praxi je čím dál více diskutované téma. Jelikož léky disponují mírnými vedlejšími a nežádoucími účinky, představují volbu číslo jedna při neuropatické bolesti a k zmírnění epileptických záchvatů. Léky se dostávají do povědomí veřejnosti skrze vzrůstající tendenci zneužívání a možného vzniku závislosti.

Závěry: V současné době**,** kdy dostatečně známe farmakodynamické i farmakokinetické vlastnosti gabapentinu a pregabalinu, můžeme tyto léčivé látky prospěšně využívat. Dle dat ze SUKLu bychom se však měli mít na pozoru, jelikož závislost vzniká i při indikované léčbě a vzrůstá míra nežádoucích účinků spojených s náhlým vysazením těchto léčivých látek. Do budoucna bychom se také měli zaměřit na nevhodné indikace a postupný nárůst abusu, který se v mnoha případech projevuje závislostí. K tomuto tématu je potřeba veřejnost více informovat o rizicích a hovořit s nimi o možnostech terapie.

Klíčová slova: gabapentin, pregabalin, gabapentinoid, neuropatická bolest, epileptický záchvat, spotřeba, abusus, závislost

ABSTRACT

Charles University in Prague

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medical Sciences

Subject of study: Healthcare bioanalytics

Student: Kamila Havlíková

Supervisor: Mgr. Zuzana Svobodová Ph.D.

Consultant: Mgr. et Mgr. Martin Svoboda

Title: Consumption of drugs with the active ingredient gabapentin and pregabalin and their abuse in the Czech Republic

Main goal: Drugs that contain gabapentin and pregabalin as active ingredients are described. We report about their consumption globally and in the CR. Further, the abusus of these substances and the mechanisms of their addiction is described. Finally, two national case reports that were first time described in CR are presented.

Main findings: The role of gabapentinoids in medical practice is evolving, with increasing discussions about their appropriate use. While they offer effective relief for neuropathic pain and seizures, the growing awareness of their abuse potential is a cause for concern. Despite their mild side effects, caution is warranted, especially considering the risk of addiction and withdrawal symptoms associated with abrupt discontinuation.

Conclusions: As our understanding of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of gabapentinoids improves, we can harness their therapeutic benefits more effectively. However, vigilance is essential, as evidenced by data from the SUKL highlighting the emergence of addiction and adverse effects associated with discontinuation. Addressing inappropriate prescribing practices and monitoring misuse trends are critical steps in mitigating the risks associated with gabapentinoids use. Public awareness campaigns are also vital in educating individuals about the potential dangers and appropriate use of these medications.

Key words: gabapentin, pregabalin, gabapentinoid, neutopathic pains, epileptic seizures, consumption, abusus, addiction

1 ÚVOD

Léky s účinnou složkou gabapentin a pregabalin spadají do skupiny gabapentinoidů a řadí se mezi antiepileptika. V současné době představují volbu číslo jedna v léčbě neuropatické bolesti (postherpetické neuropatie a bolestivé polyneuropatie) a k zmírnění epileptických záchvatů [1]. Jejich využití nalézáme také v systému „off-label“, které představuje podání léčiva mimo stanovenou indikaci, příjem větší nebo menší dávky, ale také podání jinou aplikační cestou a jiné věkové skupině [2]. Obě látky disponují podobným mechanismem účinku – inhibují vstup kalcia a následné uvolnění excitačních neurotransmiterů. Pregabalin a gabapentin se liší ve své efektivitě a farmakokinetice [3].

Medikamenty, obsahující tyto účinné látky, získaly na oblibě a v posledních letech jejich spotřeba skokově vzrostla. Tento fenomén s sebou přinesl nárůst zneužívání předepisovaných léků, což v některých případech přerostlo až v závislost na těchto substancích. Gabapentin a pregabalin jsou většinou pouze doplňkovou drogou a jejich užívání jako primární návykové látky bývá ojedinělé. K abusu gabapentinoidů nejčastěji dochází u pacientů závislých na opiátech [4].

Tématu ohledně zneužívání gabapentinu a pregabalinu je potřeba věnovat více pozornosti, jelikož následky pro závislého mohou být fatální.

2 ZADÁNÍ – CÍL PRÁCE

Cílem práce je přiblížit čtenáři účinky, strukturu a vlastnosti léků s účinnou složkou gabapentinu a pregabalinu, které se v posledních letech čím dál častěji používají pro zmírnění epileptických záchvatů a při neurologických problémech. V práci bude vysvětlena problematika vzniku závislosti na těchto lécích a proč jsou často brány v množství vyšším než doporučeném v rámci léčebných plánů, anebo zneužívány k rozdílnému účelu, než je samotný léčebný proces. Budou shrnuty problémy, které jsou s nadužíváním předepisovaných medikamentů spjaty a bude popsáno, z jakých důvodů dochází ke snižování míry závažnosti nadužívání léků ve srovnání s jinými závislostmi. Závěrem bude zhodnocena míra nežádoucích účinků při zneužití či škodlivém užívání gabapentinu a pregabalinu a toto rizikové chování bude vysvětleno na 2 kazuistikách doposud popsaných v ČR.

3 GABAPENTIN

Gabapentin spadá do léčiv řadící se do skupiny gabapentinoidů. Představuje hlavní aktivní složkou u antikonvulziv, které se používají k zmírnění dlouhodobých bolestí při poškození nervů (tzv. neuropatických bolestech) a při léčbě epileptických záchvatů, protože mají analgetické vlastnosti. Významně působí na chemické látky a nervy v těle, které stojí za tvorbou záchvatů a některých druhů bolestí. [5] V České republice se gabapentin distribuuje pod obchodními názvy Gabapentin – Teva, Neurontin, Grimodin či Gabanox [6].

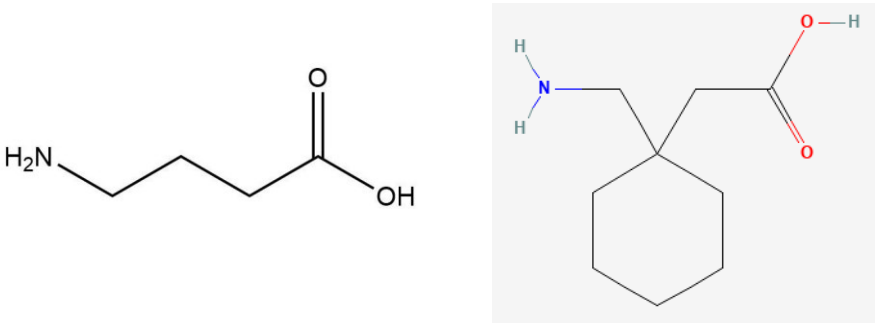
3.1 Historie

První zmínky o gabapentinu jsou spojovány s americkou společností Parke-Davis, která v dnešní době spadá pod korporaci Pfizer. Byl navržen jako paralela k neurotransmiteru GABA, oproti kterému snáze přestupuje přes hematoencefalickou bariéru (prostor oddělující vnitřní prostředí mozku od cévního systému) [7]. Vědci Satzinger a Hartensteine jako první gabapentin popsali a v květnu roku 1993 došlo k jeho schválení ve Spojeném království, kde se začal využívat k léčbě epilepsie pod obchodním názvem Neurontin [8]. V prosinci stejného roku dostala látka povolení od amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (USFDA) a gabapentin se začal používat jako adjuvans (pomocná látka) k ostatním lékovým složkám používajících se při zmírnění fokálních (parciálních – pouze na jedné straně mozku) záchvatů [9]. V roce 2002 bylo ve Spojených státech užívání tohoto léku schváleno i pro postherpetickou neuragii, kterou může způsobovat virus *vericella zoster* [10]. Po roce 2004 se začali na trhu objevovat generické verze tohoto léku [11].

3.2 Fyzikální a chemické vlastnosti

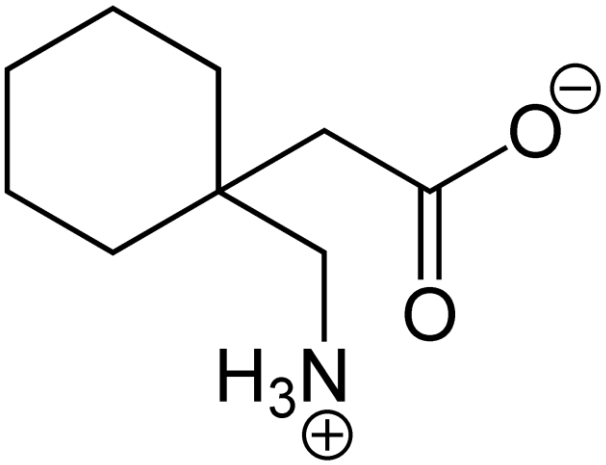
Gabapentin je synteticky připravenou analogickou látkou ke kyselině γ aminomáselné (GABA), která je dominantním inhibičním neurotransmiterem v centrálním nervovém systému (CNS) u savců (obr. 1A) [12]. Chemicky gabapentin můžeme nazvat jako 2-[1-(aminomethyl) cyklohexyl] kyseliny octové. Jeho molekulární vzorec je $C_9H_{17}NO_2$, který je strukturně zobrazen na obr. 1B. Výsledná molární

hmotnost činí 171, 240 g·mol^{-1} [13]. Jedná se o šedou až téměř bílou pevnou krystalickou látku s trpkou chutí. Gabapentin je lehce rozpustný ve vodě, ale i v alkalických a kyselých roztocích [14], [13].



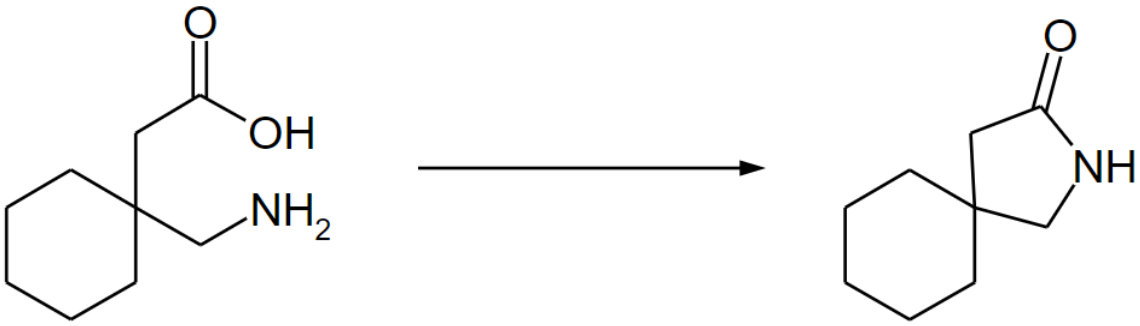
Obrázek 1: A – Vzorec GABA [15] B – Chemická struktura Gabapentinu [13].

Nejčastěji se gabapentin vyskytuje ve formě amfoterního nebo také obojetného iontu (zwitterion), který ve své molekule obsahuje negativní i pozitivní náboj, avšak celkový náboj je vždy neutrální (obr. 2). Vznik vnitřní soli, jak se také jinak amfoternímu iontu říká, je způsobeno migrací protonu karboxylové skupiny na volný elektronový pár atomu dusíku aminoskupiny. Pokud se iont nachází v elektrickém poli či izoelektrickém bodě, tak se nijak nepohybuje, jelikož je jako celek bez náboje a nenabitý.



Obrázek 2: Gabapentin – amfoterní iont [16].

Při skladování či výrobě gabapentinu může dojít k intramolekulárnímu vzniku laktamu (vnitřní amid), který je nebezpečný svou toxicitou (obr. 3) [17].



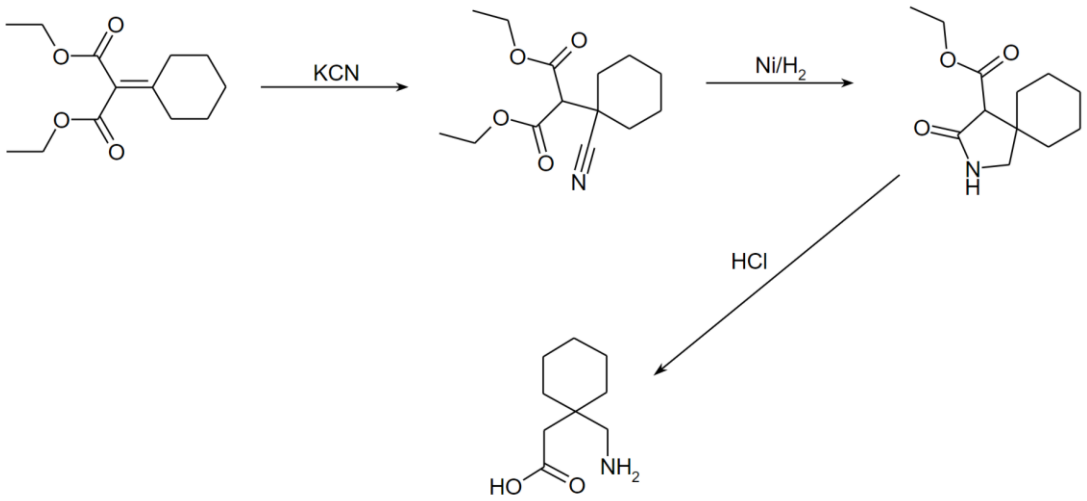
Obrázek 3: Intramolekulární laktamizace gabapentinu [16].

3.3 Syntéza

Syntézu gabapentinu můžeme popsat několika různými chemickými reakcemi, které se od sebe navzájem liší ve svém počátečním reaktantu. Mnozí vědci se snaží vymyslet metody, které by vedly ke zlepšení syntézy – rychlejší reakční rychlosti a vysokým výtěžkům produktů. Bezpečnost je tou největší a nejzásadnější otázkou v průmyslové výrobě chemických látek. Všechny doposud popsané syntetické trasy představují určité riziko, avšak jako nejslibnější se doposud jeví metoda výroby gabapentinu přes Hoffmanovo přeskupení [18].

3.3.1 Syntéza z diethylesteru

Touto chemickou cestou, kdy je původním reaktantem diethylester, může být gabapentin připraven ve třech reakčních krocích (obr. 4). Diethylester kyseliny 2-cyklohexylidenmonové zreaguje s kyanidem za vzniku diethylesteru kyseliny 2-cyklohexyl-2-kyanomalonové. Vzniklý meziprodukt projde reduktivní cyklizací, na jejímž konci se tvoří vedlejší laktamová sloučenina. Laktamát se při varu za kyselých podmínek přemění na výsledný gabapentin [19].



Obrázek 4: Syntéza gabapentinu [16].

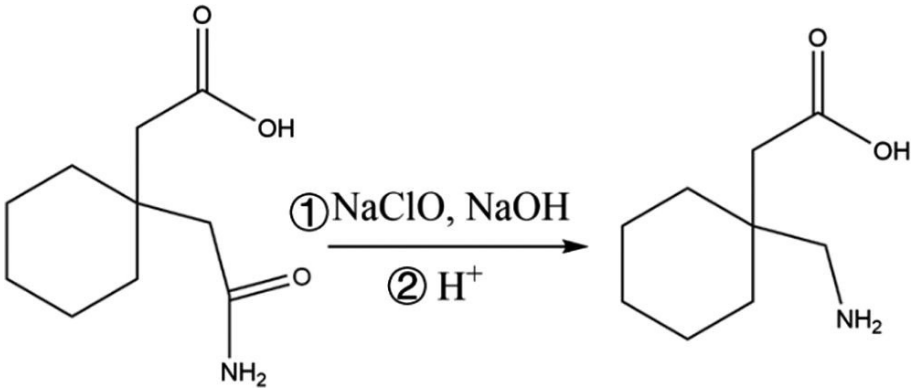
3.3.2 Syntéza z anhydridu

V prvním kroku je anhydrid kyseliny 1,1-cyklohexan-diacetové převeden na monoamid kyseliny cyklohexan-diacetové. Toho je docíleno diacetovou reakcí, která v roztoku produkuje volný amoniak. Vzniklý monoamid prochází Hoffmanovým přeskupením či reakcí a tím je převeden na gabapentin [20].

3.3.2.1 Hoffmanovo přeskupení – dávkové reaktory

Hoffmanovo přeskupení (obr. 5) značí organickou reakci, při které dochází k přeměně primárního amidu na primární amin. Vzniklý amin má oproti původnímu amidu o jeden atom uhlík méně [21]. Tento klíčový krok je používán v alternativní syntéze několika farmaceuticky významných látek, mezi něž patří i gabapentin. Ve stávajícím chemické průmyslu se tento krok provádí obvyklými metodami, jako jsou dávkové reaktory. Jelikož je Hoffmanova reakce značně exotermická, činidla musejí

přijít do styku za nízkých teplot, aby se předcházelo místnímu přehřátí a reakčnímu zrychlení. Nízká počáteční reakční teplota potřebuje mnoho energie pro ochlazení, a navíc vede k pomalé reakční rychlosti, díky které se prodlužuje i reakční doba celkové reakce. Ta řádově trvá kolem 4-5 hodin. Dalo by se tedy říci, že správná regulace teplot je klíčovým faktorem ovlivňujícím rychlost Hoffmanova přeskupení. V dnešní době používanými dávkovými reaktory se teplota nedá vhodně korigovat, a tak je syntéza gabapentinu touto metodou podobná přípravě v laboratoři, což není z komerčního hlediska dostatečně efektivní [21].



Obrázek 5: Hoffmanovo přeskupení v syntéze gabapentinu [21].

3.3.2.2 Hoffmanovo přeskupení – mikroreakční reaktory

Vzhledem k nízkým schopnostem dávkových reaktorů dochází k vývoji a experimentálnímu zkoumání mikroreakční technologie, která nabízí nové a účinnější dosažení Hoffmanova přeskupení. Oproti dávkovým mají mikroreakční reaktory značné výhody. Mezi ty nejzásadnější patří přesné korigování teploty a času, větší směšovací výkon a bezpečnost. Jde o kontinuální proces, a proto je velká naděje i v automatizaci pochodů. Experimentálními metodami bylo prokázáno výrazné zlepšení syntézy gabapentinu při použití mikroreakce oproti použití dávkového reaktoru. Úspěch především spočíval v krátké době reakce (minuty) a vysokém výtěžku produktu, který tvořil >99% [21].

3.4 Farmakologické vlastnosti

3.4.1 Farmakodynamika

Přestože je gabapentin analogem neurotransmiteru GABA, je jeho mechanismus účinku odlišný od ostatních léčivých látek působících na GABA synapse. Doposud není přesně známo, jakým mechanismem účinku gabapentin disponuje. V současné době probíhá několik výzkumů in vitro, díky nimž poznáváme farmakodynamické vlastnosti [22]. Jedná se o antikonvulzivní léčivo, jež zeslabuje synaptický přenos tím, že snižuje Ca^{2+} a Na^{+} kanály a tlumí exocytózu. Odlišná studie demonstruje, že snižuje vznik excitačních synapsí působením na podjednotku α2–δ1 Ca^{2+} kanálu. Výzkum také dokázal, že gabapentin disponuje specifickou afinitou k podjednotce α2–δ1, střední afinitou k α2–δ2 a neprokazuje žádnou afinitu k α2–δ3 podjednotce [23].

3.4.2 Farmakokinetika

3.4.2.1 Absorpce a distribuce

Maximálních koncentrací gabapentinu je po perorálním užití dosaženo do 2-3 hodin. Biologická dostupnost frakce má tendenci se snižovat s rostoucí dávkou. Bylo prokázáno, že na farmakokinetiku nemá zásadní vliv jakékoliv jídlo, ani opakované podání přípravku. Gabapentin se váže na bílkoviny plazmy, přičemž jeho distribuční objem činí 57,7 litrů. Dokáže přecházet přes placentu a u epileptiků nabývají koncentrace v likvoru zhruba 20 % ustálených plazmatických koncentrací. Nacházíme jej také v mateřském mléce [22].

3.4.2.2 Metabolismus a eliminace

Gabapentin nestimuluje vznik enzymů jater a není v lidském organismu degradován na metabolity, proto z organismu odchází v nezměněné formě. Primárním orgánem vylučování jsou ledviny. Nehledě na dávku je eliminační poločas 5-7 hodin. U seniorů a pacientů s poruchou ledvin je plazmatická clearance gabapentinu snížena [22].

3.5 Aplikace a dávkování

Léky s účinnou složkou gabapentinu jsou ve formě tvrdých tobolek a slouží k perorálnímu podání s následným zapitím dostatečného množství tekutin, nejčastěji

čisté vody [22]. Dávka pro dospělé a děti od 12 let věku představuje prvního dne 1x 300 mg, druhý den 2x 300 mg a třetí den až 3x 300 mg. U konkrétních nemocí se denní dávkování může významně zvyšovat, vždy však musíme brát ohled na snášenlivost a biologickou odpověď pacienta. Při nutnosti ukončení léčby je vysazení léků potřeba provádět postupně v řádu týdnů [24].

3.6 Nežádoucí účinky

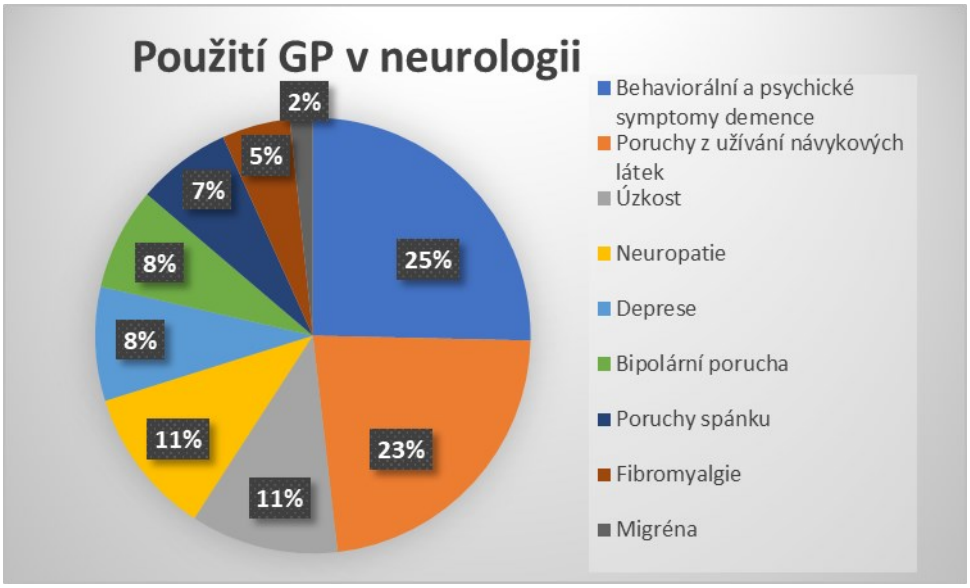
S užíváním gabapentinu bylo detekováno několik možných vedlejších účinků. Ty můžeme rozdělit dle jejich četnosti výskytu do 4 základních skupin (viz. tabulka 1). Velmi časté komplikace monitorujeme u >1/10, časté komplikace u >1/100, vzácné u 1/1000 až 1/10000 a velmi vzácné u 1 na více než 10000 pacientů [25]. Gabapentin může mít vliv na pozornost při řízení či obsluze strojů, jelikož působí na CNS. Užívání antiepileptického přípravku v době těhotenství zvyšuje riziko rozvoje vrozených dědičných vad, jako je např. rozštěp rtu či defekt neurální trubice. Kojící matky užívají gabapentin pouze pokud jeho přínos převyšuje možné riziko [26].

Tabulka 1: Nežádoucí účinky gabapentinu [26].

velmi časté	virové infekce, únava, horečka
časté	pneumonie, infekce močových cest, leukopenie, anorexie, deprese, úzkost, labilita, křeče, třes nespavost, poruchy zraku, hypertenze, dušnost, zvracení, průjem, zlomeniny, bolest hlavy, …
vzácné	dysfagie, zvýšená činnost jater, generalizovaný otok, palpitace, mentální porucha, hyperglykémie, alergické reakce
velmi vzácné	hypoglykémie, ztráta vědomí

3.7 Indikace

Jelikož gabapentin patří mezi antiepileptika/analgetika nové generace, odvíjí se od toho i indikace přípravků s touto účinnou látkou. Hlavní využití nacházíme v léčbě parciálních a generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Gabapentin slouží především jako monoterapie epilepsie, avšak uplatnění získal i jako doplněk k jiným antikonvulzivům. Ukázalo se, že gabapentin představuje vhodnou volbu pro zmírnění a léčbu neuropatické bolesti u osob starších 18 let a u mnoho dalších neuropsychiatrických nemocí [1]. V neurologii (obr. 6) jej můžeme použít k zmírnění migrén, roztroušené sklerózy či Huntingtonovy choroby. Kladný efekt sledujeme i při léčbě myokymie (svalové vlnění), singultu (škytavce) a nystagmu (kmitavý pohyb očí). Velké uplatnění gabapentin získává u psychických nemocí a bývá předepisován při farmakorezistentní depresi, bipolární poruše a sociální fóbii. S léčbou se můžeme setkat u pacientů trpících panickou poruchou či mánií. Výsledky studií potvrzují, že jej lze podávat jako alternativu benzodiazepinů při odvykaní na alkohol i jiných návykových látek [27].



Obrázek 6: Použití gabapentinu v neurologii, převzato a upraveno [28].

4 PREGABALIN

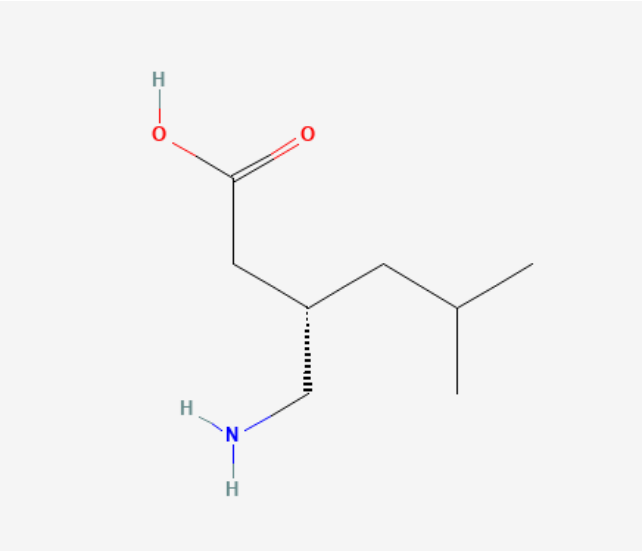
Pregabalin, stejně jako gabapentin, patří do třídy gabapentinoidů. Představuje antikonvulzivní, analgetický a antiepileptický lék třetí generace. Poprvé byl schválen Food and Drug Administration k používání v roce 2004 [29]. Jde o nástupce příbuzného gabapentinu. V současné době je k dostání jako generický lék. Pregabalin disponuje schopností brzdit impulzy v mozku, které vytváří záchvaty. Vedle toho má vliv na chemické látky v mozku, jež stojí za vysíláním signálů bolesti skrze nervový systém [30]. V České republice je k prodeji pod obchodními názvy Kartesada a Lyrica [6].

4.1 Historie

Za objevitele pregabalinu je pokládán lékař a chemik Richard Bruce Silverman, který působil na Northwestern University v Evanstonu. Jako první použil látku jako možný lék na epilepsii. První syntéza byla zaznamenána v roce 1990, kdy vzniklá molekula dokázala vstoupit do mozku a aktivovat enzym dekarboxylázu kyseliny L-glutamové. Vědec doufal, že enzym stimuluje tvorbu inhibičního neurotransmiteru GABA a zamezí křečím. V roce 2004 došlo v Evropské unii i USA ke schválení pregabalinu za účelem léčby [31].

4.2 Fyzikální a chemické vlastnosti

Pregabalin (obr. 7) představuje chemicky podobnou látku (analog) kyseliny gama-aminomáselné (GABA), která v těle působí jako neurotransmiter. Pregabalin snižuje účinek glutamátu a noradrenalinu, a naopak zvyšuje tlumivé působení GABA [32]. Řadí se do třídy aminokyselin, jež obsahují na atomu uhlíku gama -NH2 skupinu. Chemicky se jedná o kyselinu (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanovou, také známou pod názvem 3-isobutyl gaba [33]. Jeho sumární vzorec je $C_8H_{17}NO_2$. Molární hmotnost pregabalinu činí 159,226 $g \cdot mol^{-1}$. Jde o krystalickou bílou látku, kterou lze lehce rozpustit ve vodě, a to v prostředí kyselém, ale i v zásaditém [34]. Vyznačuje se hořkou chutí [35].



Obrázek 7: Pregabalin – chemická struktura [36].

4.3 Syntéza

Jelikož je farmakologický účinek spojován pouze s (S)-enantiomerem, bylo vynalezeno několik druhů syntézy (S)-pregabalinu bez nepotřebného (R)-enantiomeru. Přestože pro (S)-pregabalin existuje v současné době mnoho způsobů syntézy, většina je nepoužitelná pro multigramové výtěžky díky vysoké obtížnosti a ceně. Velkovýroba této látky pro klinické použití však dostatečně převyšuje nevýhody spjaté se syntézou [37].

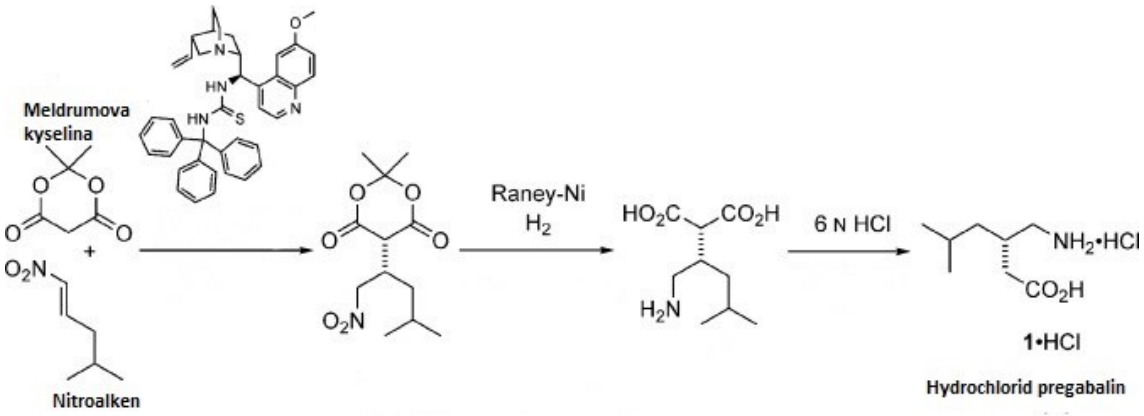
4.3.1 Syntéza pomocí racemické směsi

Jako nejstarší metody vhodné pro syntézu čistého (S)-pregabalinu zahrnují předchozí přípravu racemické směsi, po které následuje štěpení na (R) a (S)-enantiomer. Bylo popsáno několik možných postupů. Nejznámější metoda začíná Knoevenagelovou kondenzací diethylmalonátu s 3-methylbutanalem, za působení kyanidu. Poté dochází k dekarboxylační hydrolýze a hydrogenaci za tvorby racemického pregabalinu. Ten podstupuje štěpení kyselinou mandlovou. I přesto, že má tento proces ekonomické výhody, jeho použití je omezeno kvůli nedostatečné recyklaci odpadního (R)-enantiomeru. Další možnou cestou je Warner-Lambertova metoda, která používá jako výchozí látku kyselinu 3-isobutylglutarovou. Tato sloučenina je převedena na racemickou 3-karbamoylmethyl-5-methylhexanovou kyselinu, která prochází štěpením fenylethylaminem. Konečným krokem je Hoffmanův přesmyk, jež dává vzniku (S)-pregabalinu. V současnosti nejvíce používanou metodou průmyslového procesu syntézy je enzymatické štěpení racemické 2-(1-kyano-3-methylbutyl)-

malonové kyseliny za pomoci lipázy. Dojde k vytvoření směsi (R)-diesteru a draselné soli (S)-monoesteru, u kterého se kyanoskupina ve vodě hydrogenuje. Konečná sloučenina prochází hydrogenací a dekarboxylací, což dává vzniknout účinnému pregabalinu [37].

4.3.2 Enantioselektivní syntéza

Organokatalytický proces má počátek v přidání Meldrumovy kyseliny k nitroalkenu, za použití thiomočoviny jako katalyzátoru a následném vzniku chirálního meziproduktu nitroalkanu. Dalším krokem syntézy je hydrogenace a dekarboxylace, která dává vzniku hydrochlorid pregabalinu (obr. 8) [38].



Obrázek 8: Eantioselektivní syntéza pregabalinu, převzato a upraveno [38].

4.3.3 Norefedrinová syntéza

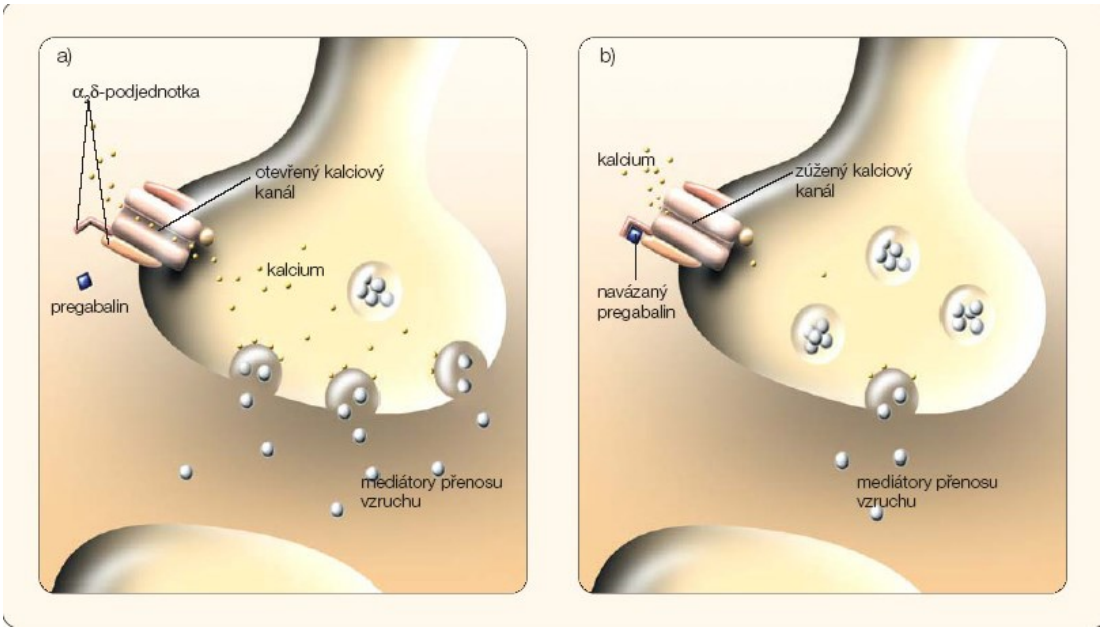
Touto metodou lze získat vysoce opticky čistý produkt syntézy. Nevýhodou však obvykle bývá nízká výtěžnost, vysoká reakční teplota a ekonomicky náročné katalyzátory, které jsou nejčastěji na bázi palladia [39].

4.4 Farmakologické vlastnosti

4.4.1 Farmakodynamika

Pregabalin je modifikovaný tak, aby vytvořil více lipofilní analog, který snáze difunduje skrze hematoencefalickou bariéru. Nedochází k přímé vazbě na receptory GABA-A ani GABA-B a není ani biotransformován na GABA agonistu. Při pokusech na zvířatech byla dokázána vazba na presynaptické napěťově řízené kalciové kanály, nacházející se na podjednotce alfa-2-delta, kterou lokalizujeme ve tkáních CNS. Vzniklá vazba inhibuje depolarizačně vyvolaný přítok kalcia do neuronů a zároveň snižuje

uvolnění excitačních neurotransmiterů (obr. 9). Právě tento mechanismus působení nejspíše stojí za antikonvulzivním a analgetickým účinkem této účinné látky. Aktivita na natriové kanály, dopaminové, opiátové a serotoninové receptory není prokázaná. Aktivita cyklooxygenázy není pregabalinem modifikována [40].



Obrázek 9: Mechanismus působení pregabalinu [34].

4.4.2 Farmakokinetika

4.4.2.1 Absorpce a distribuce

Pregabalin podaný perorálně disponuje rychlou absorpcí, přičemž maximální koncentraci v plazmě měříme za 1 hodinu po podání jednorázovém, ale i opakovaném [41]. Absorpci popisuje lineární funkce, která se zvyšuje s rostoucí lékovou dávkou. Nedochází k vazbě na bílkoviny plazmy, a proto má pregabalin příznivý profil nechtěných účinků i rizik interakcí. Biologická dostupnost dosahuje hodnost větších než 90 % bez ohledu na dávku [42]. Jídlo do jisté míry může ovlivnit rychlost absorpce, kdy dojde k poklesu c_{MAX} a prodloužení t_{MAX}, nicméně na biologickou dostupnost vliv nemá. Při klinických testech na zvířatech bylo dokázáno, že pregabalin může přecházet přes hematoencefalickou bariéru i placentu a jeho stopy najdeme v mateřském mléce. U lidské populace tvoří distribuční objem cca 0,56 l/kg [34].

4.4.2.2 Metabolismus a exkrece

Pregabalin neposkytuje vazbu s bílkovinami plazmy, v játrech se nemetabolizuje a neinhibuje enzymy jater, které by byly zodpovědné za biotransformaci jiných léků.

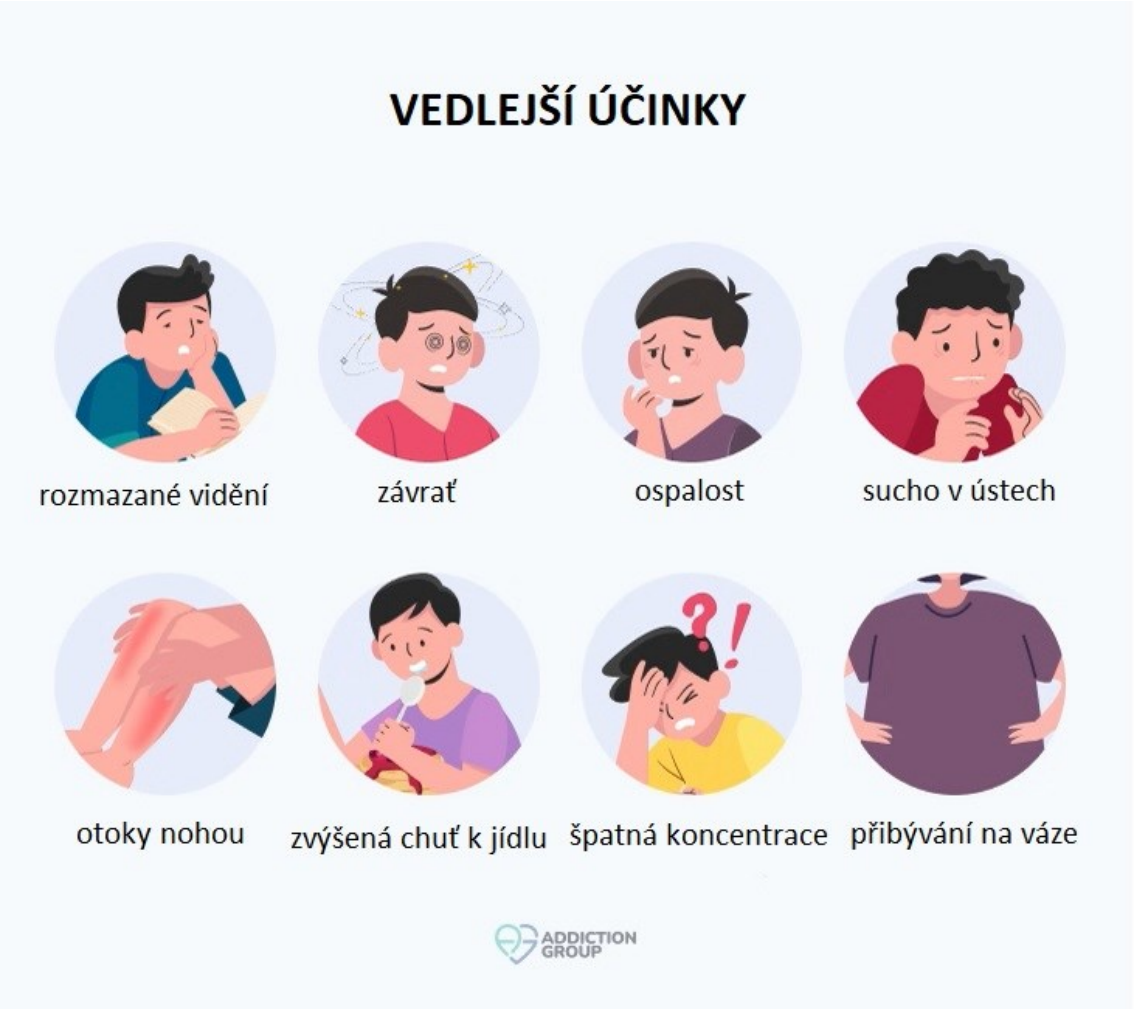
V nezměněném stavu je téměř všechen vylučován ledvinami s poločasem eliminace okolo 6 hodin [41]. Výzkumy prokázaly, že plazmatická a renální clearance jsou v korelaci s clearance kreatininu, a proto je vždy nutné tento vztah přesně určit, pro zvolení vhodné léčby u daného jedince. U pacientů se sníženou funkcí ledvin je nutné nejprve snížit dávku léku a po hemodialýze ji dodatečně doplnit [42].

4.5 Aplikace a dávkování

Léky s účinnou složkou pregabalin nacházíme ve formě tvrdých tobolek k perorálnímu podání. Užívají se s jídlem i bez. Dávkování probíhá nejčastěji 2x až 3x denně a v denním maximu nesmí přesáhnout 600 mg. U neuropatické bolesti začínáme s počáteční dávkou pouze 2x 75mg/den a postupně ji zvyšujeme. Používání léků není doporučováno u dětí do 12 let, jelikož u této skupiny nebyl prokázán pozitivní efekt a dostatečná bezpečnost. U osob se sníženou funkcí ledvin bývá denní dávka snížena v závislosti na clearance kreatinu. Osobám na hemodialýze, která trvá déle než 4 hodiny, musí být pregabalin zpětně dodán. Ženy ve fertilním věku musí při léčbě touto látkou užívat kvalitní antikoncepci a těhotným je lék doporučován pouze za předpokladu, že není jiná možnost léčby. Nedoporučuje se kojení. Vysazení léků s účinnou složkou pregabalin by mělo být postupné, a to nejméně v řádu jednoho týdne [42].

4.6 Nežádoucí účinky

Pregabalin obecně disponuje dobrou tolerancí a pouze zanedbatelným počtem závažných nežádoucích účinků (obr. 10). Většina odchylek má pouze mírný až středně nebezpečný charakter, který je závislý na dávce. Bezmála 30 % pacientů popsalo výskyt závratí a pocit únavy. Méně častými jevy byla přítomnost sucha v ústech, rozostřené vidění, edémy a zvýšení tělesné hmotnosti. Jelikož je zaznamenán vliv na pozornost, nedoporučuje se při léčbě obsluha strojů a řízení motorových vozidel [43].



Obrázek 10: Vedlejší účinky pregabalinu, převzato a upraveno [44].

4.7 Indikace

Léky s účinnou složkou pregabalin slouží k léčbě vážných stavů a jsou vydávány pouze na předpis. Byl prokázán jejich pozitivní efekt k utlumení neuropatické bolesti, která je spojená s diabetickou periferní neuropatií. Dalšími vhodnými onemocněními k idikaci této látky jsou postherpetická neuralgie a generalizovaná úzkostná porucha. Vhodné je také využití jako doplněk léčby parciálních záchvatů u dospělých, při diagnostice epilepsie [45]. Velké rozšíření léků s sebou přineslo aktivní používání v systému off-label, které představuje podání léčiva mimo stanovenou indikaci, příjem větší nebo menší dávky, ale také podání jinou aplikační cestou [2]. Klinické studie potvrzují potencionální využití při nespavosti, bipolární poruše a úzkosti [46]. Své uplatnění našel pregabalin také v léčbě fibromyalgie (nezánětlivý muskuloskeletální syndrom), bolesti zad a hlavy [47].

5 ZÁVISLOSTI

5.1 Definice závislostí

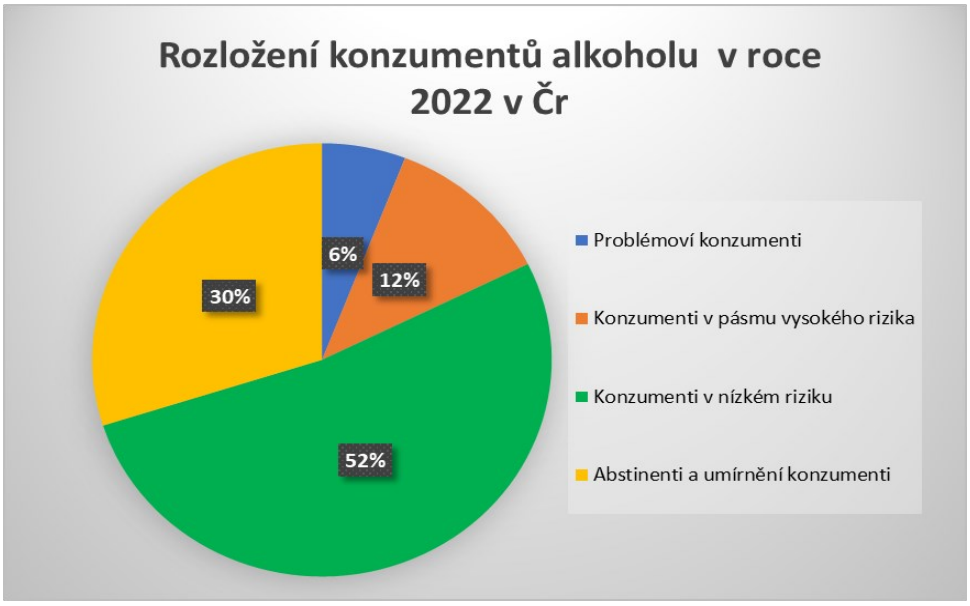
Závislost si člověk může vypěstovat takřka na čemkoli, jelikož v sobě ukrývá mnoho podob. V užším slova smyslu jde o dlouhodobý, permanentní vztah k něčemu či někomu, který pramení z pocitu silného chtíče uspokojení. Tento stav bezesporu ovlivňuje svobodu a jednání závislého. V konečném důsledku může dojít k poškození zdraví a mezilidských vztahů, jelikož nemocný ztrácí schopnost zvažovat rizika. Abusus nemusí být nutně na úrovni látek (drogy, alkohol), ale i na činnostech, osobách a sociálních sítích. Závislostí existuje velké množství různých druhů, proto je dobré znát základní projevy a vědět, jak nemocnému pomoci [48].

5.1.1 Látkové závislosti

Dle působení na psychiku dělíme návykové látky na stimulační, tlumivé a halucinogenní. Mezi legálně používané řadíme alkohol (obr. 11), tabák a některé léky na předpis, které mají tlumivý účinek. Naopak mezi nelegálně užívané patří konopné drogy, stimulační drogy (kokain, amfetaminy), těkavé látky, opiáty a látky způsobující halucinace (LSD, lysohlávky) [48].

5.1.2 Nelátkové závislosti

Mezi nejběžnější a ve světě nejrozšířenější nelátkové závislosti patří gamblerství, hypersexualita, kleptomanie, závislost na virtuálním světě, stalking a workolholismus [49].



Obrázek 11: Rozložení konzumace alkoholu v roce 2022 v ČR [50].

5.2 Abusus léků

Pojem abusus léků s sebou nese velkou variabilitu a terminologickou nejednotnost. Z velké části tak dochází k překryvu definic, které jsou různé. Za důležitý fakt bývá brán způsob zisku léku. Zpravidla pouze užívání psychoaktivních léků bez lékařského předpisu a indikace je bráno jako zneužívání. V průběhu času a místa se však to, jestli je konkrétní léčivý přípravek k sehnání bez předpisu, mění. Rozdílné definování popisuje zneužívání medikamentů za použití přídavných jmen – např. nevhodné, problémové, škodlivé či nelékařské užívání. Jiné zdroje se přiklánějí k definování na principu motivu – např. rekreační či samoléčebné užití. Mnohdy se také můžeme setkat s tím, že zneužití je popisováno jako užívání, při kterém převažují rizika nad přínosy.

Pro zjednodušení a komfort byla navržena zaštiťující definice zneužívání léčivých přípravků. Ta říká, že abusus léků představuje jakoukoliv metodu užití léku, u něhož byla dokázána problematická spotřeba. Jde o léky s ale i bez lékařského předpisu, které jsou prokazatelně používány mimo léčebné postupy a pokyny. Účel může být rekreační, ale i samoléčebný, přičemž problémy spjaté s užitím převyšují výhody [51].

5.2.1 Off-label užití

Mezi „off-label“ léčbu řadíme jakékoliv podání mimo stanovenou indikaci, užití menší či větší dávky, rozdílnou cestu aplikace nebo podání jiné věkové skupině pacientů, než pro kterou bylo léčivo primárně určeno [2]. Do této terapie patří i léky

připravované dle rozpisu stanoveného lékařem, které se souhrnně nazývají magistraliter. Touto léčbou můžeme odstranit terapeutické propasti, které nejdou eliminovat právně uznanou terapií. Největší uplatnění nacházíme v oblasti pediatrické, algeziologické, psychiatrické, ale také v adiktologické. Zodpovědnost za podání léčiva mimo jeho hranice nese lékař a při dodržení léčebného postupu „lege artis“ není toto podání bráno za porušení zákonů a zneužití. Pokud bychom tedy definici zneužívání léků brali doslovně, tak by i používání v systému „off-label“ znamenal medicínský problém. Proto tento systém disponuje výjimkou a užití medikamentů pro rozdílné terapeutické účely či odlišným způsobem podání, než je dáno ve schváleném souboru informací, je povoleno [51].

5.2.2 Mezinárodní klasifikace nemocí

Nynější Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotnických problémů dle 10. revize (MKN-10) připouští, že se k rizikům při zneužívání léků mohou přiřazovat diagnózy F11, F15 a F19 – poruchy duševní a poruchy chování vzniklé užíváním opioidů, jiných stimulancií a psychoaktivních látek, a především také F13 – poruchy duševní a poruchy chování vzniklé konzumací hypnotik či sedativ [51]. Při popisu patologické situace vzniklé na účincích léků je nutné znát pojmy, které jsou ve vysoké míře používány MKN-10 [52].

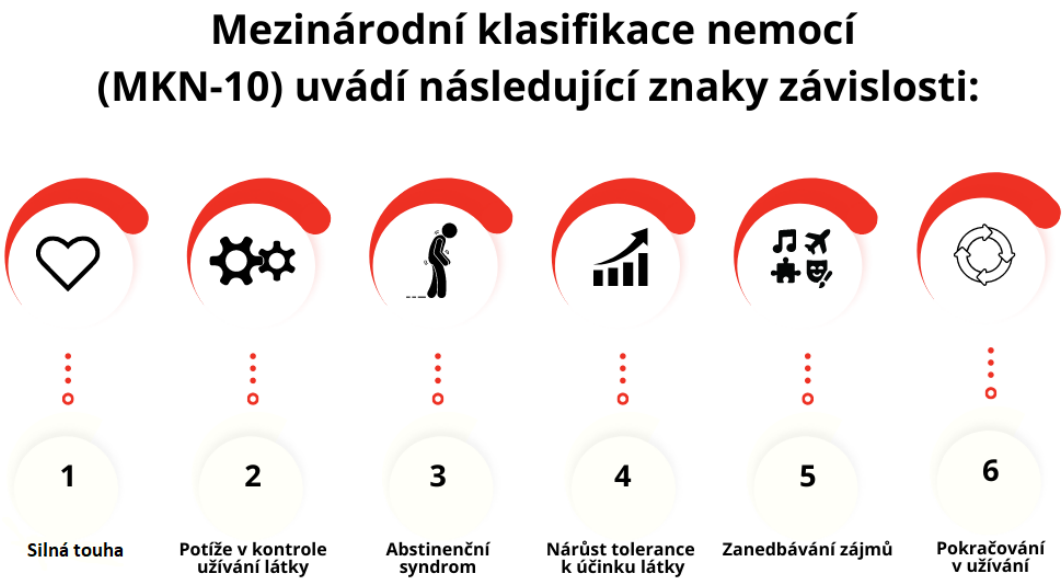
5.2.2.1 Zneužívání léků a škodlivé užívání

Prvním z pojmů je myšleno aplikování medikamentů z jiného než léčebného důvodu nebo v neadekvátně vysokých dávkách po dlouhý časový interval. Škodlivým užíváním je dle MKN-10 zneužívání léku, které vyústí v poruchu zdraví či sociálních vztahů. Aby však mohla být tako definice naplněna, musí jít o stav trvající nejméně měsíc [52].

5.2.2.2 Závislost na léku (syndrom závislosti)

Závislost na lékovém přípravku odpovídá dle MKN-10 syndromu závislosti (obr. 12). Ten je diagnostikován při výskytu nejméně tří příznaků v období měsíce až jednoho roku. Syndrom je popisován neukojitelnou touhou vlastnit danou substanci a ztrátou kontroly nad jejím užíváním. Závislý nebere v potaz míru nebezpečnosti a veškerou svou energii soustředí k zisku látky, přičemž se lék stává novým smyslem života, kdy dojde k upozadění povinností a jiných aktivit. U lidí se syndromem závislosti

nacházíme zvýšenou toleranci a v nemálo případech i stav těžkého somatického odvykání [52].



Obrázek 12: Znaky syndromu závislosti dle MKN-10 [53].

5.3 Nejčastěji zneužívané léky

Uplatňování medikamentů za hranici léčby je celosvětově nebezpečným a velice podceňovaným fenoménem, který může vést k závažným zdravotním a socio-ekonomickým dopadům [52]. Jde o jednání rozšířené, nicméně skupiny zneužívaných léků nejsou nijak pestré – je možné konstatovat, že jsou zpravidla zneužívány léky proti bolesti, léky na spaní a léky primárně určené k léčbě duševního onemocnění [54].

5.3.1 Benzodiazepiny

Benzodiazepiny představují jednu z nejrozšířenější skupin zneužívaných léků po celém světě [55]. Cílí na receptory v CNS a způsobují nárůst afinity GABA receptoru k jeho ligandu, což vede ke gradaci inhibice [56]. Vyhledávány jsou pro svůj tlumící účinek, avšak největší uplatnění nacházejí jako sekundární droga v kombinaci s jinou látkou. Jejich přítomností dochází k zvýšení požitku a k zmírnění nežádoucích účinků, které s sebou užití primární drogy přináší. Po náhlém konci terapie při závislosti dochází k rozvoji abstinenčních příznaků [57]. Mezi nejčastěji vydávané preparáty obsahující benzodiazepiny patří rohypnol, neurol, lexaurin a diazepam [55].

5.3.2 Hypnotika

Nejčastěji zneužívanými Z-léčivy jsou zolpidem a zoplikon, které byly na začátku nového tisíciletí vyzdvihovány jako inovativní léčiva působící tlumivě na CNS. Měla sloužit jako nástupce benzodiazepinů při terapii nespavosti [58]. Farmakodynamika těchto léků souvisí se specifickým agonistickým působením na centrální receptory, které spadají do komplexních makromolekulárních receptorů „GABA-omega“. Mezi tento komplex patří BZ1 a BZ2, které ovlivňují propustnost chloridových iontových kanálů [59]. V minulosti panoval názor, že závislost na těchto lécích nevzniká, avšak s rozvojem farmacie bylo toto tvrzení vyvráceno. Po vytvoření návyku a nečekaném vysazení může dojít k rozvoji nepříjemných stavů, nespavosti a v konečném důsledku i k epileptickému záchvatu [60].

5.3.3 Opioidy

Označení této skupiny zaštiťuje substance se schopností vytvořit vazbu na opioidní receptory a vyvolat tak analgetický účinek. Opioidy představují látky s efektem téměř totožným morfinu, jenž je primárním alkaloidem opia. Ve velké míře dochází k zneužívání metadonu a subutexu, které jsou primárně určeny pro substituční léčbu [61]. I přesto, že jsou tyto léky vydávány pouze na lékařský předpis, roste míra jejich zneužití. Velké oblibě se v minulosti těšil kodein a tramadol, nicméně v současnosti hraje prim především fentanyl, buprenorfin a oxycontin [62].

5.3.4 Ostatní léky

Léky se stimulačním účinkem na CNS mohou často vést k vytvoření závislosti. Jedná se převážně o deriváty amfetaminu a určitá anorektika, která se převážně používají k léčbě ADHD u dětí. Psychostimulancia, především ta obsahující efedrin a pseudoefedrin, bývají používána k výrobě pervitinu [63].

6 ZNEUŽÍVÁNÍ GABAPENTINU A PREGABALINU

Abusus léků a závislost na lécích jsou závažnými a rozvíjejícími se fenomény. Reprezentují stinnou stranu jinak kladného rozvoje farmakologie a psychofarmakoterapie [52]. Pro porozumění zneužívání gabapentinoidů (ale obecně všech léčiv) je nutné podotknout, že termín může demonstrovat jakýkoli typ nepatřičného užívání. Nejedená se tedy striktně o závislost jako takovou, ale k zneužití může dojít i pouhou náhodou, např. užitím vyšší dávky. Takovéto zneužití léčivého přípravku je často samotným pacientem nerozpoznané. I přes to, že jsou tyto látky v hojnosti předepisovány v boji se závislostmi, stávají se sami snadným cílem pro zneužití [64]. Studie dokazují, že nadužívání gabapentinu a pregabalinu má ve světě stoupající tendenci, která zapříčiňuje zdravotní rizika u pacientů [65]. Gabapentinoidy jsou designované tak, aby se vázaly na receptory, které se v mozku přirozeně vyskytují. Mechanismus účinku je tedy podobný jako u jiných návykových látek. Míra rizika závislosti je proto taktéž obdobná jako u běžně zneužívaných látek, kterými jsou opiáty anebo alkohol [66].

6.1 Vznik závislosti

Gabapentin a pregabalin jsou většinou pouze doplňkovou drogou a jejich užívání jako primární návykové látky bývá ojedinělé a téměř vždy spojené se závislostí na opiátech [67]. Bylo prokázáno, že nejvíce preferovaným gabapentinoidem k zneužití je díky svým farmakologickým vlastnostem pregabalin. Jeho obliba nejspíše tkví v rychlém vstřebání po perorálním použití, silnějším inhibičním účinku a vysoké biologické dostupnosti, která daleko předchází gabapentin. Díky těmto vlastnostem nastupuje cílená euforie velmi rychle, a tudíž závislost na pregabalinu bývá trvalejší a silnější než na gabapentinu, u kterého je nelineární vztah mezi dávkou a koncentrací měřitelnou v krvi [64]. Gabapentinoidy necílí na opioidní receptory v mozku, ale zaměřují se na neurotransmiter GABA a díky tomuto faktu může k závislosti docházet velmi rychle [68]. K růstu závislosti přispívá nízká cena, snadná dostupnost a složitost prokázání nadužívání běžnými toxikologickými testy. Uživatelé si drogu nejčastěji obstarávají skrze své poskytovatele zdravotní péče, internetovým nákupem či v cizích zemích, kde je lék ke koupi bez zákonného předpisu. I přes to, že prim hraje podání per os, byly zachyceny případy inhalačního a injekčního užití, díky kterým léčivo navozuje efekt podobný pervitinu [69]. Ke zneužívání pregabalinu a gabapentinu

dochází především pro jejich účinek. Je známo, že zmírňují riziko epileptických záchvatů, mají antidepresivní efekt a snižují citlivost na bolest. Vyhledávanými psychotropními účinky, vedoucí k zneužití, jsou euforické stavy, zkreslené myšlení, depersonalizace a uklidnění [70]. Častými případy bývá užití v kombinaci s metadonem, díky kterému je cílený efekt vystupňovaný. Prevalence abusu pregabalinu dosahuje až 68 % mezi naduživateli opioidů. To je přisuzováno tomu, že do jisté míry nahrazuje dražší opioidy, anebo tlumí příznaky opioidní abstinence [69].

6.2 Rizikové skupiny

Provedené studie poukazují na to, že ke zneužívání gabapentinoidů nejčastěji dochází u pacientů se závislostním syndromem, především pak na opiátech. Díky tomuto faktu, je opatrnost a ostražitost při léčbě závislých či ze závislosti vyléčených pacientů nutná [4]. Abusus těchto léčivých látek zahrnuje typicky supraterapeutické dávky (tj. pregabalin > 600 mg a gabapentin > 3 600mg). Z důvodu rychlých ztrát účinku léku na organismus při jeho opakovaném podání v krátkých mezičasech (tachyfylaxe), lze dávky dále zvyšovat [64]. Dle zjištěných dat mají sklony k tvorbě závislosti spíše muži, jejichž počet mírně převyšuje počet žen. Nejvíce ohroženou věkovou skupinu představují pacienti středního věku, kdy se průměr pohybuje kolem 41 let [71]. Dle rizikovosti užívání můžeme pacienty rozdělit do třech skupin, přičemž čtvrtou tvoří již závislí lidé.

Téměř žádné riziko – Do této skupiny řadíme všechny, kteří gabapentinoidy užívání pouze k tomu a v takovém množství, které jim bylo lékařem indikováno. Užití bývá v souladu s příbalovou informací léku.

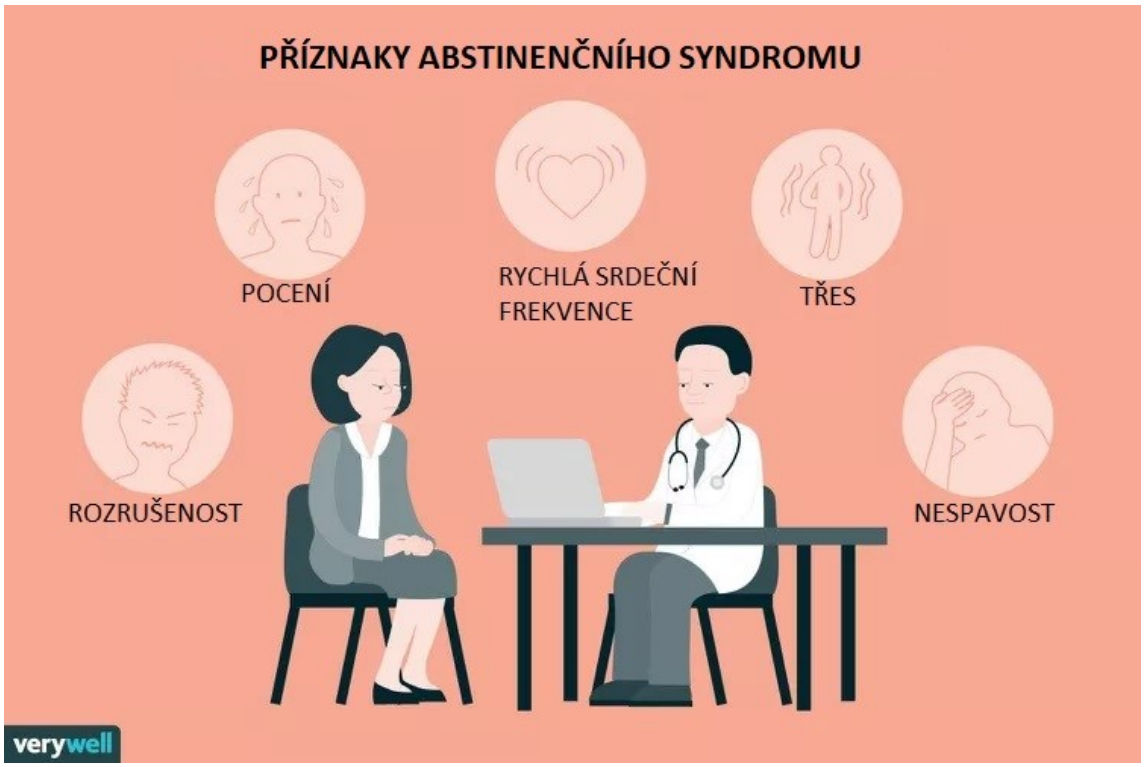
Nízké riziko – Mezi pacienty s nízkým rizikem vzniku závislosti patří ti, kteří požijí ojediněle nízkou dávku. Nejčastějším důvodem je rekreační útěk od reality.

Vyšší riziko – K vyššímu riziku dochází u pacientů, kteří užívají látku poměrně často, nekorektním způsobem a v přítomnosti ostatních látek, které působí interakčně [72]. Rizikovou skupinu, která by mohla velmi rychle spadnout do závislostní tísně, představují vězni v nápravných zařízeních např. dle tureckého výzkumu, kterého se zúčastnilo 1 639 vězňů, bylo zjištěno, že až 60 % respondentů začalo užívat gabapentin či pregabalin při výkonu trestu. Nejčastějším důvodem byla snaha navození euforie a pocit bezstarostnosti [73].

6.3 Příznaky a rizika závislosti

Abusus antiepileptik, podobně jako jiných drog, negativně ovlivňuje rodinné vztahy a sociální život. Uživatel často zpřetrhá vztahy a svou energii cílí k zisku peněz pro obstarání si dalších léků. Přestože předávkování pregabalinem často život ohrožující toxicitu nezpůsobuje, mohou se objevit nepříjemná rizika, která s sebou nadužívání přináší.

K těm nejčastěji se vyskytujícím patří sedace, záchvaty a kóma, které je spjato se spoluužíváním sedativních látek. U pacientů taktéž dochází ke změně srdečního tepu a ke zvýšení krevního tlaku (obr. 13). V ojedinělých případech zneužití končí poškozením ledvin a mozku. Při pokusech o sebedetoxikaci a ukončení užívání pregabalinu se dostavují silné abstinenční příznaky, které jsou popisovány fyzickými, ale i duševními potížemi. Nejčastěji registrujeme pocit vyčerpání, bolesti hlavy, svalů, kloubů, deprese a třesavku. Velmi častým jevem je vyhýbání se sociální interakci a sebevražedné myšlenky [74].



Obrázek 13: Příznaky abstinenčního syndromu po vysazení gabapentinu, převzato a upraveno [86].

6.4 Předávkování

V současné době neexistuje vhodné antidotum, které by se dalo podat v případě akutního předávkování. Přestože většina intoxikací bývá v důsledku kombinace

gabapentinoidu s jinou látkou, objevilo se i malé množství případů, kdy se pacient pokusil o sebevraždu pouze užitím gabapentinu. S ohledem na delší poločas rozpadu je nutné okamžitě vyhledat lékařskou pomoc a předejít tak toxickým komplikacím, které nejčastěji zahrnují ataxii, ztížené dýchání, dvojité vidění či ospalost. Vhodnou metodu k odstranění léku ze systému představuje hemodialýza [75].

6.5 Laboratorní diagnostika

Nejčastějším materiálem, vhodným ke zkoumání přítomnosti pregabalinu a gabapentinu, jsou krev a moč [76]. K detekci a stanovení závislosti na těchto účinných látkách můžeme využít dva hlavní proudy metod užívaných v laboratorní diagnostice. První, poměrně snadnou a hojně využívanou metodu, představuje screeningové vyšetření, které slouží k časnému záchytu problému. Tyto testy jsou nejčastěji ve formě kazet anebo proužků, na jejichž testovací linii jsou zakotveny protilátky proti detekovaným drogám. Principem této imunochromatografické metody je soutěžení stanovované léčivé látky a konjugátu antigenu o vazebné místo, které je doprovázeno vznikem barevné linie v kontrolních zónách [77]. Druhou možnost představují metody instrumentální, které dovolují větší automatizaci procesu a snižují tím vliv obsluhy na konečný výsledek [78]. Pro antiepileptické účinné látky představují vhodný způsob detekce především spektrofotometrické a spektrofluorimetrické metody s nebo bez derivatizačních činidel. Nejlepší výsledky vykazují tenkovrstvá a plynová chromatografie, kapilární elektroforéza, infračervené a potenciometrické stanovování [79].

6.6 Čas detekce v moči

Po neoprávněném použití pregabalinu je nezbytné znát míru jeho ztrát v moči, aby mohl být vyvozen správný závěr pozitivnosti vzorku. V rámci výzkumu bylo zdravým subjektům podáno nejprve 75 mg a poté 150 mg této účinné látky. Jejich moč byla po dobu pěti dnů shromažďována a posléze analyzována. Výsledek studie odhalil, že vzorek zůstává pozitivní po dobu 56 hodin u nižší dávky a 64 hodin po podání vyššího množství léčivé látky. Poločas eliminace močí byl stanoven na 5,7–5,9 hodin. U pacientů bez poškození funkce ledvin je tedy možné detekovat pregabalin při tomto dávkování nejdéle 5-6 dní od užití [80].

6.6.1 Rychlotest z moči

V současnosti existují rychlotestovací kazety, měrky či panely ke stanovení gabapentinoidů v lidské moči. Výrobky slouží ke kvalitativní detekci, což znamená, že nevykazují číselnou hodnotu, ale pouze deklarují přítomnost hledané látky. Pozitivní výsledek nalezneme u moči, ve které koncentrace pregabalinu byla větší než 500 ng/ml. Citlivost testu na gabapentin je až od 2000 ng/ml s dobou detekce 2 dny po užití. Před provedením je nutné, aby moč i testovací souprava dosáhla pokojové teploty. K zisku analyticky potvrzeného výsledku musí být vzorek podroben specifičtější analytické metodě, nejčastěji plynové chromatografii či hmotnostní spektrometrii [81], [82].

6.6.1.1 Návod k použití (kazeta)

Po odstranění uzavřeného sáčku a vyjmutí kazety je nutné provést detekci do jedné hodiny. Kazetu umístíme na vhodný povrch a kapátkem přeneseme 3 kapky vzorku do jamky označené písmenem S. V tuto chvíli zapneme časovač a dbáme tomu, aby nedocházelo k zachycení bublin na povrchu moči. Výsledek odečteme po uplynutí 5 minut. Výsledky, detekované po 10 minutách, nebereme v potaz [83]. Principem této plošně uspořádané imunochromatografické metody je reakce antigenu s protilátkou barevně značenou, která je obsažena v destičce jako činidlo. T–zóna obsahuje antigen, tedy pokud se protilátka nevyváže na pregabalin ve vzorku, je zadržena zde. V C–zóně jsou zase protilátky proti protilátce, takže se kontroluje, zda vzorek s protilátkou doputoval až na horní hranici testu [77].

6.6.1.2 Interpretace výsledků

Výsledky testů odečítáme po uplynutí 5 minut a kontrolujeme výskyt barevných čar v kontrolních zónách C a T

NEGATIVNÍ: V obou zónách detekujeme utvoření jakkoli silných čar. Ve vzorku je koncentrace hledané látky pod detekovatelnou mezí anebo v něm není žádná.

POZITIVNÍ: Barevnou čáru vidíme pouze v kontrolní oblasti C, druhá zóna postrádá jakékoliv zbarvení. Vzorek vykazuje přítomnost detekované látky.

NEPLATNÝ VÝSLEDEK: Nezaznamenáváme žádnou kontrolní čáru. Nejčastějším důvodem selhání bývá nedostatečný objem zkoumaného vzorku či chyba při postupu. V tomto případě je nutné test zopakovat s novou kontrolní sadou [83].

6.6.2 Stanovení v plazmě pomocí HPLC s fluorescenční detekcí

K detekci nadužívání gabapentinoidů a k terapeutickému monitorování léků (TDM), které představuje nutný nástroj k individualizaci AED (z angl. anti-epileptic drugs) terapie, byla vyvinuta metoda stanovení antiepileptik v plazmě. Zkoumané analyty z lidské plazmy prošly extrakcí na pevné fázi a dále byly derivatizovány 4-chlor-7-nitrobenzofurazanem, který reaguje s aminovou skupinou obou látek. Analýza proběhla pomocí HPLC s fluorescenční detekcí. Metoda měla lineární charakter, výtěžnost vyšší než 80,6 %, vhodnou selektivnost, robustnost a reprodukovatelnost. Velké plus představuje také fakt, že kromě pregabalinu a gabapentinu dokážeme touto metodou stanovit i jiná dvě antiepileptika, a to vigabatrin a topiramát [84].

6.7 Prevence zneužívání

Podstatnou roli při prevenci zneužívání gabapentinu a pregabalinu (ale i jiných psychoaktivních léků) hrají lékaři, kteří dohlíží na vhodnou indikaci, dávkování a délku užívání. Povinností pro ně je taktéž pravidelně spotřebu monitorovat, kontrolovat a obeznámit pacienta o rizicích možného vzniku závislosti. Účinným krokem jsou konzultace, brožury s informacemi a screeningy. V ideálním případě by se do vzdělávacího procesu měli zapojit také lékárníci, kteří mohou nadužívání léků dobře kontrolovat při jejich vydávání. Samotný pacient může navštívit několik veřejných informačních portálů, které se problematice věnují a přináší možnost pomoci. Nezastupitelnou roli hraje šíření prevence zneužívání různých látek mezi děti a mládež, která je součástí školského systému [85].

6.8 Možnosti léčby

U nadužívání léčivých přípravků hraje důležitou roli včasné odhalení problému a vhodný způsob řešení. Efektivní metodu představuje postupné snižování dávky, které je schváleno poskytovatelem zdravotní péče [85]. Postupná redukce množství slouží k zmírnění abstinenčních příznaků. Náhlé a neočekávané vysazení není lékaři doporučováno. V případě těžké závislosti na gabapentinoidech v kombinaci s jinými látkami (drogy, alkohol), představují vhodnou podporu psychologické ambulance, detoxikační zařízení a lůžková či ambulantní centra [86]. Akutní léčba závislých primárně probíhá na psychiatrických odděleních nemocnic a následnou dlouhodobou péči přebírají psychiatrické léčebny [87]. V ČR je dle dostupných dat z roku 2020 odhadem 250-300 adiktologických institutů lišící se typem léčebných programů.

Největší zastoupení mají ambulantní léčebné programy, ale také programy rezidenční a doléčovací. Dostupnost léčby závislosti nacházíme také ve věznicích. V dnešní digitální době přibývá různých online poraden, webových a mobilních aplikací, které se věnují boji proti závislostem [88].

6.9 Zneužívání ve světě

Pregabalin ve světě získává na popularitě a epidemiologické studie naznačují nárůst značného rekreačního používání [89].

6.9.1 Španělsko

Do výzkumu, který probíhal v roce 2017, bylo zařazeno 10 062 respondentů. Polovinu dotazovaných tvořily ženy a průměrný věk se pohyboval okolo 41 let. Největší skupinu tvořili středoškolsky vzdělaní lidé (57,8 %). Bezmála 10 % potvrdilo celoživotní užívání gabapentinoidů, z nichž 3,2 % tvořili nelékařsky indikovaní pacienti. Hlavními důvody k neoprávněnému použití byla samoléčba bolesti (50,1 %), léčba jiného zdravotního omezení (30,3 %) a zisk pocitu radosti (9,25 %). Pouze 8,1 % dotazovaných uvedlo jako důvod léčbu abstinenčních příznaků. Většina pacientů užívala léky orálně, avšak objevily se i případy injekční aplikace. Výzkum ukázal, že hlavní zdroj zisku drogy ve Španělsku je předpis od lékaře či zubaře, díky kterému došlo k obstarání u 65,55 %. Další poměrně obvyklou metodou bývá zisk od přátel a známých s jejich vědomím, ale i bez něj [90].

6.9.2 Spojené státy americké

Dle nejnovějších dat přibližně 2,1 milionu Američanům byla diagnostikována porucha užívání opiátů. To s sebou přineslo významné zvýšení nemocnosti, úmrtnosti, ale také vzrůst státních a federálních výdajů na léčbu. Skrze tento fenomén se do popředí dostali gabapentinoidy, které jsou užívány k potenciaci účinků opioidů. Kombinace těchto látek přispívá k rozvoji respirační deprese. V současné době, i přes mnohé důkazy a fakta, je gabapentin na federální úrovni veden jako nekontrolovaná látka. Z tohoto důvodu mnohé jednotlivé státy a jurisdikce USA sami přikročili k reklasifikaci a sledování gabapentinoidů. V roce 2016 bylo evidováno 14 z 51 amerických států, které zavedli programy farmakovigilace (kontroly bezpečnosti) a pozměnili předpisy pojednávající o zneužívání gabapentinoidů. Avšak tento částečný geografický postoj přinesl pouze mírné zlepšení v boji proti abusu gabapentinu a celkové epidemii opioidů [91].

6.10 Zneužívání v České republice

V České republice je dostupnost léků pro léčbu a také pro nelékařské užívání velmi vysoká. Primární opatření vedoucí k zabránění zneužívání léčivých přípravků je jejich kontrolovaný výdej za předložení lékařského předpisu [84]. V roce 2021 bylo do lékáren dovezeno 78 mil. doporučených denních dávek (DDD) sedativ, 52 mil. DDD opioidních analgetik, 40 mil. dávek antiepileptik a 38 mil. DDD benzodiazepinů. Gabapentinoidů bylo distribuováno 34 mil. dávek a v přepočtu na 1 obyvatele šlo o 3,3 denní dávky. Dle statistických údajů dochází k strmému nárůstu spotřeby opioidních analgetik, jejichž poptávka se za posledních 15 let téměř ztrojnásobila. Příkře vzrůstá také spotřeba pregabalinu a antiepileptik obecně. Nadužívání či zneužívání psychoaktivních léků ohrožuje širokou část populace. Ve výsledku vede k poruchám zdraví a socioekonomickým katastrofám samotného uživatele i jeho okolí [92].

6.11 Kazuistiky z ČR

V posledních pár letech zaznamenáváme zvyšující se problémy se zneužíváním pregabalinu. Do Psychiatrické léčebny Červený Dvůr přicházejí pacienti, kteří jej zneužívají či jsou na něm dokonce závislí. V ČR je zaznamenán trend zvýšeného užívání pregabalinu v prostorách věznic, kde si ho odsouzení oblíbili jako látku s psychomodulačním potenciálem bez rizika odhalení zneužití základními screeningovými testy dostupnými ve věznicích ČR.

Přestože po schválení tohoto gabapentinoidu strmě vzrostla jeho popularita, nebyl této problematice v české odborné literatuře věnována dostatečná pozornost. Teprve nedávno byl publikován kazuistický článek s názvem „Pregabalin jako zneužívaná substance" od autorů MUDr. Vojtěcha Prášila a Mgr. Michaely Prášilové. Článek referuje o dvou případech léčby závislosti na těchto látkách v PN Červený Dvůr. První případ představuje iatrogenní závislost, která se v ambulantních ordinacích objevuje velmi často. Druhá kazuistika představuje polymorfního uživatele návykových látek, který byl opakovaně léčen ve vztahu k závislostnímu chování a před odborným personálem léčebny účelově tajil užívání specifické skupiny léků [93].

6.11.1 Kazuistika 1

První zaznamenaný případ představuje 36letá žena pracující jako sanitářka, která účinnou látku poprvé požila po druhé rodičovské dovolené. Dle předchozí anamnézy se

za svůj život neléčila s žádnými závažnými nemocemi ani psychickými potížemi. S manželem, se kterým jsou již 16 let, vychovává čtrnáctiletou dceru a čtyřletého syna. Vystudovala střední školu zdravotnického typu a pracuje v regionální nemocnici na směny. I přes to, že je její povolání fyzicky náročné, hodnotí jej jako uspokojující. Pacientka se stará a zajímá o svůj zdravotní stav a udržuje se v dobré kondici. U příbuzných není známá žádná dědičná zátěž, pouze bratr v mladých letech zkoušel drogy. Žena navštívila psychiatrii na podnět praktické lékařky, kvůli neschopnosti vysadit pregabalin, který při bolesti zad či úzkosti užívala v dávkách 600 mg. Při maximálním stresu zvyšovala dávky až na 2400 mg. Jako zdroj pregabalinu uvedla nemocná svou práci.

Dva roky před návštěvou ambulance se u ní objevilo lehké lumbago neboli ústřel projevující se bolestí zad v bederní oblasti. To přisuzovala svému fyzicky náročnému zaměstnání, které částečně vykonávala i při rodičovské dovolené. Bolest však ani přes rehabilitace neustupovala a spíše se zhoršovala. Při již probíhajícím rehabilitačním procesu byla několikrát celkově vyšetřena na ortopedii a neurologii, kde byla také třikrát krátkodobě hospitalizována. Zobrazovacím vyšetřením nebylo nalezeno žádných patologií a ze strany neurologa byla indikována léčba pregabalinem a opioidy. Po roce terapie bolest zad odezněla. Vysazení opioidů proběhlo v rozmezí dvou měsíců bez problému, avšak pregabalin se i přes snahu ženy nedařilo snižovat a užívání dávek pod 300 mg s sebou přinášelo rozvoj úzkosti, nespavost a bolest zad. Po dvou letech začala docházet na psychiatrickou ambulantní péči a souběžně s tím navázala terapeutická sezení s adiktologem. Při užívání 300 mg pregabalinu byl přimedikován sertralin v dávce 150 mg denně. Pro usnadnění spánku byla medikace dále doplněna mirtazapinem v dávce 15 mg. V následujících čtyřech měsících se podařilo pregabalin snížit na denní návku 50 mg, kterou nemocná užívala ve dvou částech, avšak při vyšším psychickém vypětí došlo k relapsu užití vysokých dávek. Po proběhlé těžké kovidové infekci se opět, z důvodu návratu bolesti zad, dostala do centra léčby bolesti. Po této hospitalizaci se již podařilo snížit dávku pregabalinu rychleji, a to na hodnoty 25 mg. S následnou psychoterapeutickou pomocí adiktologa se podařilo léčivou látku vysadit zcela, to však vedlo k rozvoji úzkosti a nespavosti. Díky podpoře terapeuta, probíhající antidepresivní léčbě a 21denní pracovní neschopnosti pacientka toto těžké životní období překonala [93].

6.11.2 Kazuistika 2

Druhá kazuistika představuje 37letého svobodného muže, OSVČ s nízkými příjmy, který sociálně selhává. Kvůli syndromu polymorfní závislosti proběhla jeho opakovaná hospitalizace V psychiatrické léčebně Červený Dvůr. Primárním problémem je abusus tramadolu, který zneužívá třetím rokem. Pregabalin je zmíněn až v následné fázi léčení. Pacientův otec se na psychiatrii neléčil, měl kriminální minulost a v současnosti se nestýkají. Matka pracuje v maloobchodě a je zdráva. Nemocný pochází z pěti bratrů, jeden z nich je také závislý na drogách. S většinou z nich se stýká pouze minimálně. Vyrůstal obklopen prostitucí a zneužíváním návykových látek. Matka a otec provozovali noční kluby. Muž označuje své dětství jako kruté, násilné a otce vnímá jako tyrana. Během školních let začal pociťovat zvýšenou úzkost, kterou vyrovnával agresí a poruchami chování. Nemocný má základní vzdělání, střední školu hotelovou skrze své problémy nedostudoval. Zezačátku pracoval v upadajícím podnikání rodičů, později založil svou firmu na úklid, ta však příliš nevzkvétala. Během života měl dvě stálé partnerky, které pracovaly jako prostitutky. Vlastní děti nemá, ale stal se pěstounem své neteře. Somaticky je zdráv, trpí pouze běžnými alergiemi. S depresemi se léčí již 7 let ambulantně. Nejprve mu byla indikována léčba SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a později i SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu), avšak oboje bez odezvy. Deprese ustoupila pouze po užití pregabalinu nebo tramadolu. S drogami experimentoval již v mladém věku. Zpočátku užíval alkohol v kombinaci s THC, poté přešel na pervitin, který užíval zhruba půl roku takřka denně. Nikdy si drogy neaplikoval nitrožilně. Ojediněle v té době užíval kokain, halucinogeny a opiáty. Drogové experimenty přetrvávali do jeho 25 let. Stal se členem křesťanské sekty a 8 let abstinoval, opětovná závislost nastala po depresivním propadu.

První snaha o ústavní léčbu skončila devátým dnem, kdy muž podepsal reverz. Po roce je nemocný opět přijat k léčebně zneužívání tramadolu. Po 30 dnech je propuštěn s plánem brzkého návratu, avšak k dokončení léčení nenastoupil. Terapeut o abusu pregabalinu neinformuje, avšak z následných rozhovorů je zjištěno, že již v této době měl nemocný s touto látkou problém a ukončoval jí svou abstinenci. Rok na to opět nastupuje do léčebny, v popředí stále uvádí tramadol. Detoxifikaci provází výskyt epileptických záchvatů. Tento léčebný proces již dokončuje a dochází i na doléčování. Dle dohody dojde po 2 měsících na opakovací léčbu, kde podstoupí kontrolní toxikologii, která vyšla negativně. Přítomnost pregabalinu nebyla testována. Opakovací léčba byla pro přítomnost nepřiznaného zneužívání gabapentinoidu

předčasně ukončena. K recidivnímu rozvoji na tramadolu a pregbalinu došlo zanedlouho od propuštění. Jelikož terapeutický vztah nebyl porušen, mohl být pacient po půl roce opět součástí posilovacího pobytu. Právě v této době je již zřejmé, jakou roli hraje pregabalin v jeho závislosti. Bylo zjištěno, že po celou dobu docházelo při recidivách vždy nejdříve k užití této léčivé látky, což nebylo subjektivně bráno za problém. Toto jednání vedlo k navyšování dávek a v konečném důsledku k užití tramadolu.

Pregabalin byl během dvou týdnů v léčebně zcela vysazen. Z předepsané dávky 600 mg bylo snižováno 150 mg každé tři dny. Detitrován byl také tramadol. Po celou dobu užíval muž také předepsaná antidepresiva, která byla často vyměňována. Před koncem poslední hospitalizace došlo k ustálení medikace. Pacient před spaním užíval 75 mg anafranilu a ráno 40 mg paroxetinu. Po ukončení léčby navázal ambulantní terapií věnující se abusu pregabalinu, na který byl taktéž testován. Postupně docházelo k lehkému psychickému i fyzickému zlepšení, trvale však přetrvávaly propady nálad. Od ukončení léčby došlo k jednorázovému zneužití gabapentinoidu, které nepřerostlo v rozvoj plné recidivy a ambulantně bylo zastaveno [93].

7 ZÁVĚR

Problému abusu a vzniku závislosti na gabapentinoidech není v současné době věnována dostatečná pozornost jak ze strany odborníků, tak ani z řad široké veřejnosti. Je nutné lékaře i pacienty vhodně informovat o problémech, které se týkají problematického a nekorektního užívání léků celkově.

Pregabalin a gabapentin většinou představují doplněk k jiné návykové látce, která v užívání hraje prim. Tyto účinné látky nejsou první volbou, avšak závislost pouze na gabapentinu není nemožná. Existují i tací, kteří tuto látku využívají jako jediný zdroj ke změně nálady.

Data z okolních zemí ukazují na strmý nárůst spotřeby těchto preparátů a riziko rozvoje zneužívání. V následujících letech je očekáván další skokový nárůst spotřeby gabapentinoidů. První popsané tuzemské kazuistiky upozorňují na prvotní záchyt případů týkajících se problematického užívání pregabalinu a demonstrují kompletní příčiny a důsledky závislosti. V souvislosti s rozvojem nadužívání gabapentinoidů došlo k úpravě informací obsažených v příbalových letácích. Státní ústav pro kontrolu léčiv vhodně doplnil situace pro indikaci a přidal nepříznivé účinky, které se mohou při léčbě gabapentinem či pregabalinem objevovat.

8 POUŽITÉ ZKRATKY

SUKL = Státní ústav pro kontrolu léčiv

GABA = kyselina gama-aminomáselná

USFDA = U.S. Food and Drug Administration

CNS = centrální nervový systém

USA = Spojené státy Americké

c_{MAX} = maximální koncentrace léčiva v plazmě

t_{MAX} = čas, kdy léčivo dosáhne v plazmě maximální koncentrace

LSD = diethylamid kyseliny lysergové

MKN-10 = mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotnických problémů (10. revize)

ADHD = attention deficit hyperactivity disorde

AED = anti-epileptic drugs

TDM = therapeutic drug monitoring

HPLC = high-performance liquid chromatography

DDD = doporučená denní dávka

ČR = Česká republika

SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor

SNRI = serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors

THC = tetrahydrokanabinol

9 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 (A, B): A, Vzorec GABA [15] B, Gabapentin – chemická struktura [13]. 12
Obrázek 2: Gabapentin – amfoterní iont [16]. 12
Obrázek 3: Intramolekulární laktamizace gabapentinu [16]. 13
Obrázek 4: Syntéza gabapentinu [16]. 14
Obrázek 5: Hoffmanovo přeskupení v syntéze gabapentinu [21]. 15
Obrázek 6: Použití gabapentinu v neurologii, převzato a upraveno [28]. 18
Obrázek 7: Pregabalin – chemická struktura [36]. 20
Obrázek 8: Eantioselektivní syntéza pregabalinu, převzato a upraveno [38]. 21
Obrázek 9: Mechanismus působení pregabalinu [34]. 22
Obrázek 10: Vedlejší účinky pregabalinu, převzato a upraveno [44]. 24
Obrázek 11: Rozložení konzumace alkoholu v roce 2022 v ČR [50]. 26
Obrázek 12: Znaky syndromu závislosti dle MKN-10 [53]. 28
Obrázek 13: Příznaky abstinenčního syndromu po vysazení gabapentinu, převzato a upraveno [86]. 32

10 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Nežádoucí účinky gabapentinu [26] 17

11 SEZNAM LITERATURY

[1] ROSE, M.A. a KAM, P.C.A. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Anaesthesia. 2002, roč. 57, č. 5, s. 451 - 462.

[2] RUSZ, C.M.; ŐSZ, B.E.; JÎTCĂ, G.; MIKLOS, A.; BĂTRÎNU, M.G. et al. Off-Label Medication: From a Simple Concept to Complex Practical Aspects. Public Health. 2021, roč. 18, č. 19.

[3] QUINTERO, G. C. Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications and side effects. Journal of Experimental Pharmacology. 2017, roč. 9, s. 13–21.

[4] GROSSHANS, M.; LEMENAGER, T.; VOLLMERT, C.; KAEMMERER, N.; SCHREINER, R. et al. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. European Journal of Clinical Pharmacology. 2013, roč. 69, č. 12, s. 2021–2025.

[5] PUCKEY, M. Gabapentin. Online. 2023. Dostupné z: https://www.drugs.com/gabapentin.html. [cit. 2023-09-15].

[6] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Přehled léčiv*. Online. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/. [cit. 2023-12-29].

[7] SNEADER, W. In: Drug Discovery: A History. John Wiley, 2005, s. 219–220. ISBN 978-0-470-01552-0.

[8] JOHNSON, D. S. a LI, J. J. In: The Art of Drug Synthesis. John Wiley, 2013, s. 13-41. ISBN 978-1-118-67846-6.

[9] MACK, A. Examination of the Evidence for Off-Label Use of Gabapentin. Journal of Managed Care Pharmacy. 2003, roč. 9, č. 6, s. 559–568.

[10] IRVING, G. Once-daily gastroretentive gabapentin for the management of postherpetic neuralgia: an update for clinicians. Therapeutic advances in chronic disease. 2012, roč. 3, č. 5, s. 211-218.

[11] REED, D. In: The Other End of the Stethoscope: The Physician's Perspective on the Health Care Crisis. AuthorHouse, 2012, s. 63. ISBN 978-1-4685-4410-7.

[12] NGO, D. H. a VO, T. S. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019, roč. 24, č. 15.

[13] NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Gabapentin. Online. Dostupné z: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gabapentin. [cit. 2023-06-12].

[14] O'NEIL, M. J. In: *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 15. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, 2013, s. 794. ISBN 9781849736701.

[15] BLOOM TECH. *K čemu se používá kyselina aminomáselná*. Online. 2021. Dostupné z: https://cz.bloomtechz.com/info/what-is-aminobutyric-acid-used-for-71625719.html. [cit. 2024-04-28].

[16] BIOLOGIE SEITE. *Gabapentin*. Online. 2009. Dostupné z: https://www.biologie-seite.de/Biologie/Gabapentin#google_vignette. [cit. 2024-04-28].

[17] CIAVARELLA, A. B.; GUPTA, A.; SAYEED, V. A.; KHAN, M. A. a FAUSTINO, P. J. Development and application of a validated HPLC method for the determination of gabapentin and its major degradation impurity in drug products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2007, roč. 43, č. 5, s. 1647-1653.

[18] JOSHI, P.B. Navigating with chemometrics and machine learning in chemistry. *Artificial Intelligence Review*. 2023, roč. 56, s. 9089–9114.

[19] GRIFFITHS, G.; METTLER, H.; MILLS, L. S. a PREVIDOLI, F. Novel Syntheses of Gabapentin via Addition of Hydrocyanic Acid to Cyclohexylidenemalonate or Cyano(cyclohexylidene)acetate. *Helvetica Chimica Acta*. 1991, roč. 74, č. 2, s. 309-314.

[20] *KUMAR, A. et al., Process for Synthesis of Gabaentin: Patent Application Publication* (United States). Přihl.: 24.10.2007. Uděl.: 1.5.2008. US 20080 103334A1. Dostupné také z: https://patentimages.storage.googleapis.com/9d/11/fc/1bb26e9de5864d/US20080103334A1.pdf.

[21] HUANG, J. P.; SANG, F. N.; LUO, G. S. a XU, J. H. Continuous synthesis of Gabapentin with a microreaction system. *Chemical Engineering Science*. 2017, roč. 173, s. 507-513.

[22] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Souhrn údajů o přípravku Neurontin*. Online. 2010. Dostupné z: https://www.sukl.cz/download/spc/SPC3401.pdf. [cit. 2023-12-24].

[23] QUINTERO, G. C. Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications and side effects. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2017, roč. 9, s. 13–21.

[24] BACKONJA, M. a GLANZMAN, R. L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: Evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clinical Therapeutics*. 2003, roč. 25, č. 1, s. 81-104.

[25] MLADÁ, J. Nežádoucí účinky léčivých přípravků – proč se jimi zabývat? *Urologie pro Praxi*. 2010, roč. 11, č. 2, s. 108-109.

[26] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Souhrn údajů o přípravku Gabapentin Sandoz*. Online. 2010. Dostupné z: https://www.sukl.cz/download/spc/SPC5869.pdf. [cit. 2023-12-28].

[27] HOVORKA, J.; HOSÁK, L. a NEŽÁDAL, T. Gabapentinum – léčba ve spektru neuropsychiatrických onemocnění II. *Remedia*. 2006, roč. 16, č. 1, s. 46-55.

[28] ELBAKARY, N. Clinical Audit of Gabapentin use in a Mental Health Hospital in Qatar. Online. 2018. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/328872566_Clinical_Audit_of_Gabapentin_use_in_a_Mental_Health_Hospital_in_Qatar. [cit. 2024-04-28].

[29] BARENIE, R.; DARROW, J.; AVORN, J. a KESSELHEIM, A. S. Discovery and Development of Pregabalin (Lyrica) - The Role of Public Funding. *Neurology*. 2021, roč. 97, č. 17.

[30] POPE, C. *Pregabalin*. Online. 2023. Dostupné z: https://www.drugs.com/pregabalin.html. [cit. 2023-12-29].

[31] MITTAL, A.; AGARWAL, C.; BALAI, M. a TANEJA, A. Gabapentin and pregabalin in dermatology. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2018, roč. 84, s. 634-640.

[32] ŠTEFÁNEK, J. *Pregabalin*. Online. 2011. Dostupné z: https://www.stefajir.cz/pregabalin. [cit. 2023-12-30].

[33] ALI, M. M.; GABALLA, A. S.; HAGGAM, R. A.; EL-KHOSOSY, N. A. a TELEB, S. M. Spectroscopic and thermal investigations on charge-transfer complexes formed in the reaction of pregabalin drug and various acceptors. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014, roč. 6, č. 11, s. 570-580.

[34] HOVORKA, J. a AMBLER, Z. Pregabalin. *Remedia*. 2006, roč. 16, č. 4, s. 367-375.

[35] HUDA, I. S. G. a TOSHNIWA, S. S. Formulation taste masked orodispersible tablet of Pregabalin. *International Journal of Drug Delivery*. 2013, roč. 5, č. 1, s. 57.

[36] PUBCHEM. *Pregabalin*. Online. 2004. Dostupné z: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/docs/about. [cit. 2024-03-15].

[37] IZQUIERDO, S.; AGUILERA, J.; BUSCHMANN, H. H.; GARCÍA, M.; TORRENS, A. et al. Stereoselective and efficient synthesis of (S)-pregabalin from d-mannitol. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2008, roč. 19, č. 6, s. 651-653.

[38] BASSAS, O.; HUUSKONEN, J.; RISSANEN, K. a KOSKINEN, A. M. P. A Simple Organocatalytic Enantioselective Synthesis of Pregabalin. *European Journal of Organic Chemistry*. 2009, č. 9, s. 1340-1351.

[39] OBADALOVÁ, I. a HÁJÍČEK, J. Způsob výroby (s)-3-(aminomethyl)-5-methyl-hexanové kyseliny (pregabalinu)-patent (Česká republika). Zentiva, a.s, Praha. Přihl.: 10.8.2005. Uděl.: 29.3.2007. CZ297970B6. Dostupné také z: https://patentimages.storage.googleapis.com/d3/f8/2d/9b88eba294359b/CZ297970B6.pdf.

[40] TAYLOR, Ch. P.; ANGELOTTI, T. a FAUMAN, E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel α2–δ (alpha2–delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Research*. 2007, roč. 73, č. 2, s. 137-150.

[41] BOCKBRADER, H. N.; WESCHE, D.; MILLER, R.; CHAPEL, S.; JANICZEK, N. et al. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. *Clinical Pharmacokinetics*. 2010, roč. 49, s. 661–669.

[42] EHLER, E. Farmakologický profil pregabalinu (Lyrica). *Neurologie pro praxi*. 2014, roč. 15, č. 6, s. 350–354.

[43] BAIDYA, D. K.; AGARWAL, A.; KHANNA, P. a ARORA, M. K. Pregabalin in acute and chronic pain. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2011, roč. 27, č. 3, s. 307–314.

[44] ADDICTION GROUP. *Pregabalin - side effects*. Online. 2023. Dostupné z: https://www.addictiongroup.org/interactions/lyrica/. [cit. 2023-11-06].

[45] BLOMMEL, M. L. a BLOMMEL, A. L. Pregabalin: An antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007, roč. 64, č. 14, s. 1475–1482.

[46] HOUGHTON, K. T.; FORREST, A.; AWAD, A.; ATKINSON, L. Z.; STOCKTON, S. et al. Biological rationale and potential clinical use of gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, insomnia and anxiety: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017, roč. 7, č. 3.

[47] HÄRMARK, L.; PUIJENBROEK, E.; STRAUS, S. a GROOTHEEST, K. Intensive Monitoring of Pregabalin. Drug Safety. 2011, roč. 34, s. 221–23.

[48] NÁRODNÍ ZDRAVOTNICKÝ INFORMAČNÍ PORTÁL. *Závislost: co to je?* Online. 2024. Dostupné z: https://www.nzip.cz/clanek/320-zavislost-zakladni-informace. [cit. 2024-03-05].

[49] PŘIBYLOVÁ, K. Primární prevence v oblasti látkových i nelátkových závislostí na základních a středních školách v ČR a vybraných evropských zemích. Bakalářská práce. Praha: Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, 2016.

[50] STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV. Rozložení konzumace alkoholu v roce 2022 v ČR. Online. 2022. Dostupné z: https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/09/Narodni-vyzkum-uzivani-tabaku-a-alkoholu-v-Ceske-republice-2022-1.pdf#https://szu.cz/wp-content/uploads/2023/09/Narodni-vyzkum-uzivani-tabaku-a-alkoholu-v-Ceske-republice-2022-1.pdf. [cit. 2023-11-06].

[51] NECHANSKÁ, B.; MRAVČÍK, V. a POPOV, P. In: *Zneužívání psychoaktivních léků v České republice*. 1. Úřad vlády České republiky, 2012, s. 10-12. ISBN 978-80-7440-073-5.

[52] ČÍŽEK, J. Léková závislost – stručný přehled a poznatky z praxe. *Interní medicína pro praxi*. 2002, roč. 4, č. 10, s. 11-14.

[53] KLINIKA ADIKTOLOGIE. Závislost. Online. 2023. Dostupné z: https://alkoholpodkontrolou.cz/zavislost/. [cit. 2024-04-15].

[54] MADEROVÁ, K. *Závislost na lécích a její následky v období mladé dospělosti*. Diplomová práce. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, Pedagogická fakulta, 2021.

[55] TOMKOVÁ, J.; HNILIČKOVÁ, H.; BORŮVKOVÁ, E. a VIŠŇOVSKÝ, P. Benzodiazepiny v roce 2002 z pohledu výdeje v některých lékárnách a nálezů Toxikologické laboratoře Ústavu soudního lékařství. *Klinická farmakologie a farmacie*. 2003, roč. 17, č. 3, s. 145-147.

[56] BERGMAN, S. A. The benzodiazepine receptor. *Anesthesia Progress*. 1986, roč. 33, č. 5, s. 213–219.

[57] O'BRIEN, Ch. P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005, roč. 66, s. 28-33.

[58] GUNJA, N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *Journal of Medical Toxicology*. 2013, roč. 9, č. 2, s. 155-162.

[59] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Souhrn údajů o přípravku Zolpidem*. Online. 2010. Dostupné z: https://www.sukl.cz/download/spc/SPC4493.pdf. [cit. 2024-02-10].

[60] CHIARO, G.; CASTELNOVO, A.; BIANCO, G.; MAFFEI, P. a MANCONI, M. Severe Chronic Abuse of Zolpidem in Refractory Insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018, roč. 14, č. 7, s. 1257–1259.

[61] LEJČKO, J. Silné opioidy v léčbě chronické bolesti. *Neurologie pro praxi*. 2006, roč. 3, s. 141-144.

[62] KAYE, A. D.; JONES, M. R.; KAYE, A. M.; RIPOLL, J. G.; GALAN, V. et al. Prescription Opioid Abuse in Chronic Pain: An Updated Review of Opioid Abuse Predictors and Strategies to Curb Opioid Abuse: Part 1. *Pain Physician*. 2017, roč. 20, s. 93-109.

[63] KALINA, K. In: *Drogy a drogové závislosti 1 - mezioborový přístup*. 1. Úřad vlády České republiky, 2003, s. 166-190. ISBN 80-86734-05-6.

[64] HÄGG, S.; JÖNSSON, A. K. a AHLNER, J. Current Evidence on Abuse and Misuse of Gabapentinoids. *Drug Safety*. 2020, roč. 43, č. 12, s. 1235–1254.

[65] EVOY, K. E.; SADRAMELI, S.; CONTRERAS, J.; COVVEY, J. R.; PECKHAM, A. M. et al. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs*. 2020, roč. 81, s. 125-156.

[66] BONNET, U. a SCHERBAUM, N. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*. 2017, roč. 27, č. 12, s. 1185-1215.

[67] BASTIAENS, L.; GALUS, J. a MAZUR, Ch. Abuse of Gabapentin is Associated with Opioid Addiction. *Psychiatric Quarterly*. 2016, roč. 87, s. 763–767.

[68] PARSON, H. *Is Gabapentin Addictive?* Online. 2022. Dostupné z: https://www.worldsbest.rehab/is-gabapentin-addictive/. [cit. 2024-03-27].

[69] LANCIA, M.; GAMBELUNGHE, A.; GILI, A.; BACCI, M.; ARONI, K. et al. Pregabalin Abuse in Combination With Other Drugs: Monitoring Among Methadone Patients. *Frontiers in Psychiatry*. 2020, roč. 10.

[70] SPĚVÁKOVÁ, K. *Okolnosti zneužívání psychoaktivních léků z pohledu klienta*. Bakalářská práce. Praha: Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, 2022.

[71] ISOARDI, K. Z.; POLKINGHORNE, G.; HARRIS, K. a ISBISTER, G. K. Pregabalin poisoning and rising recreational use: a retrospective observational series. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020, roč. 86, č. 12, s. 2435-2440.

[72] EXTERN. Who uses it and why? Pregabalin: Guidance for people working with Pregabalin users. 2017, s. 1-17.

[73] ILHANLI, I.; GÜDER, N. a GÜL, M. Gabapentinoids in penitentiaries: An abuse and addiction research. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2017, roč. 63, č. 4, s. 318–328.

[74] AL-HUSSEINI, A.; WAZAIFY, M. a HOUT, M. C. V. Pregabalin Misuse and Abuse in Jordan: a Qualitative Study of User Experiences. *International Journal of Mental Health and Addiction*. 2018, roč. 16, s. 642–654.

[75] VILLA, L. *Gabapentin Abuse Symptoms, Side Effects, Overdose, & Treatment*. Online. 2024. Dostupné z: https://drugabuse.com/drugs/gabapentin/. [cit. 2024-04-15].

[76] RADZYNIAKOVÁ, Z. *Vývoj nových chromatografických metod pro stanovení antiepileptik v biologickém materiálu*. Diplomová práce. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, Přírodovědecká fakulta, 2014.

[77] BOUDNÝ, P. *Imunochromatografické metody pro rychlý průkaz antigenů nebo specifických protilátek*. Bakalářská práce. Pardubice: Univerzita Pardubice, Fakulta chemicko – technologická, 2018.

[78] BARTOŠ, M.; ŠRÁMKOVÁ, J. a STANĚK, V. In: *Analytická chemie I.*. 1. Univerzita Pardubice, 2011, s. 7-8. ISBN 978-80-7395-408-6.

[79] KOSTIĆ, N.; DOTSIKAS, Y. a MALENOVIĆ, A. Critical Review on the Analytical Methods for the Determination of Zwitterionic Antiepileptic Drugs—Vigabatrin, Pregabalin, and Gabapentin—in Bulk and Formulations. *Instrumentation Science & Technology*. 2014, roč. 42, č. 4, s. 486-512.

[80] SPIGSET, O. a WESTIN, A. Detection Times of Pregabalin in Urine After Illicit Use When Should a Positive Specimen Be Considered a New Intake? *Therapeutic Drug Monitoring*. 2013, roč. 35, č. 1, s. 137-140.

[81] *PGB Urine Test (Pregabalin, Lyrica)*. Online. 2009. Dostupné z: https://www.narcocheck.com/en/urine-drug-tests/pregabalin-lyrica-test.html. [cit. 2024-03-20].

[82] GAB *Urine Test (Gabapentin, Neurontin)*. Online. 2009. Dostupné z: https://www.narcocheck.com/en/urine-drug-tests/gabapentin-neurontin-test.html. [cit. 2024-03-20].

[83] PGB Rapid Test Cassette/ Dipstick/Panel For Pregabalin in human urine Qualitative Detection. Online. 2014. Dostupné z: https://www.custom-monoclonalantibody.com/sale-7708603-pgb-rapid-test-cassette-dipstick-panel-for-pregabalin-in-human-urine-qualitative-detection.html. [cit. 2024-03-20].

[84] MARTINC, B.; ROŠKAR, R.; GRABNAR, I. a VOVK, T. Simultaneous determination of gabapentin, pregabalin, vigabatrin, and topiramate in plasma by HPLC with fluorescence detection. *Journal of Chromatography B*. 2014, roč. 962, s. 82-88.

[85] CHOMYNOVÁ, P.; GROHMANNOVÁ, K.; DVOŘÁKOVÁ, Z.; ORLÍKOVÁ, B.; ČERNÍKOVÁ, T.; GALANDÁK, D.; a FRANKOVÁ, E. In: *Zpráva o problematickém užívání psychoaktivních léků v České republice 2023*. Úřad vlády České republiky, 2023, s. 77-82. ISBN 978-80-7440-324-8.

[86] OSBORN, C. O. K. *Gabapentin Withdrawal: Symptoms, Timeline, Treatment - How long does gabapentin withdrawal last?* Online. 2023. Dostupné z: https://www.verywellmind.com/gabapentin-withdrawal-symptoms-timeline-and-treatment-4176217. [cit. 2024-03-20].

[87] NECHANSKÁ, B.; MRAVČÍK, V. a POPOV, P. In: *Zneužívání psychoaktivních léků v České republice*. 1. Úřad vlády České republiky, 2012, s. 53. ISBN 978-80-7440-073-5.

[88] JANÍKOVÁ, B. a NECHANSKÁ, B. Sčítání adiktologických služeb 2020. *Zaostřeno*. 2021, roč. 7, č. 3, s. 1–20.

[89] BENASSAYAG KADURI, N.; DRESSLER, R.; ABU AHMAD, W. a ROTSHILD, V. Trends in Pregabalin Use and Prescribing Patterns in the Adult Population: A 10-Year Pharmacoepidemiologic Study. *CNS Drugs*. 2024, roč. 38, č. 2, s. 153–162.

[90] FONSECA, F.; LENAHAN, W.; DART, R. C.; PAPASEIT, E.; DARGAN, P. I. et al. Non-medical Use of Prescription Gabapentinoids (Gabapentin and Pregabalin) in Five European Countries. 2021, roč. 12, s. 2-11.

[91] PECKHAM, A. M.; ANANICKAL, M. J. a SCLAR, D. A. Gabapentin use, abuse, and the US opioid epidemic: the case for reclassification as a controlled substance and the need for pharmacovigilance. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2018, roč. 11, s. 109-116.

[92] CHOMYNOVÁ, P.; GROHMANNOVÁ, K.; DVOŘÁKOVÁ, Z.; ORLÍKOVÁ, B.; ROUS, Z. et al. In: *Souhrnná zpráva o závislostech v České republice 2022*. Úřad vlády České republiky, 2023, s. 23-25. ISBN 978-80-7440-311-8.

[93] PRÁŠIL, V. a PRÁŠILOVÁ, M. Pregabalin jako zneužívaná substance: kazuistiky léčby závislosti. *Psychiatrie pro praxi*. 2023, roč. 24, č. 2, s. 8-10.