

Синдром залежності від габапентиноїдів: нові виклики перед українською медициною

Віталій Омелянович

Навчально-науковий інститут психічного здоров'я
Національний медичний університет імені О.О.
Богомольця

Вступ. Зловживання габапентиноїдами, яке після початку повномасштабної війни набуло в нашій країні великого поширення, вивчається в закордонній науковій медичній літературі протягом останніх 15 років, а препарати, які віднесені до габапентиноїдів, в останні десять років були одними з найбільш поширених ліків, що відпускаються за рецептом у всьому світі. В Україні кількість психічних розладів, зокрема стрес-асоційованих, з перевагою тривожно-депресивної симптоматики, за часи повномасштабної війни з РФ значно зросла, а разом з цим зростає ризик зловживання цими препаратами та виникнення синдрому залежності від них. Ця проблема потребує ретельного вивчення і є вкрай актуальною з урахуванням особливостей динаміки структури психічної захворюваності у нашій охопленій війною країні.

Мета. Дослідити сучасний пласт наукових знань з епідеміології, патогенезу, клінічних особливостей зловживання габапентиноїдами та синдрому залежності від них з подальшою оцінкою стану знань з приводу цієї проблеми та подальших напрямків наукової роботи.

Матеріали та методи. Дані публікацій результатів досліджень епідеміології, патогенезу, клінічних особливостей зловживання габапентиноїдами та синдрому залежності від них, викладені в рецензованих наукових виданнях останніх двадцяти років.

Результати. Прегабалін з'явився на світовому ринку у 2004 р. як препарат, рекомендований для лікування нейропатичного болю, епілепсії та тривожних розладів. Але вже у 2008 р. в науковій літературі висловлювалось занепокоєння щодо зловживання прегабаліном, особливо пацієнтами, які мали в анамнезі синдром залежності від психоактивних речовин. Механізм, який лежить в основі зловживання габапентиноїдами, до теперішнього часу ще повністю не вивчений, але відомо, що габапентиноїди з високою спорідненістю можуть зв'язуватися з субодиницею $\alpha 2$ - $\delta 1$ потенціалозалежних кальцієвих каналів (VGCCs) і з низькою спорідненістю - з субодиницею $\alpha 2$ - $\delta 2$, але взагалі не мають спорідненості з субодиницями $\alpha 2$ - $\delta 3$. Субодиниці **$\alpha 2$ - $\delta 1$** є головною мішенню габапентиноїдів, маючи до них сильну спорідненість, що призводить як терапевтичній дії, так і має великий потенціал зловживання зазначеними препаратами. Згідно з сучасними науковими публікаціями, які аналізують стан цієї проблеми в Європі, згідно з даними Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) відносно небажаних реакцій лікарських засобів (ADR), у 2004-2015 роках було зафіксовано 11940 випадків побічних реакцій внаслідок нецільовим призначенням габапентиноїдів, зловживанням ними чи синдромом залежності від цих препаратів. Перший випадок залежності від прегабаліну був описаний у 2010 році в American Journal of Psychiatry. Останні 15 років дослідження зловживання габапентиноїдами та синдрому залежності від них тривали, але кількість публікацій в наукових медичних виданнях залишається вкрай невеликою. Більшість повідомлень про випадки зловживання прегабаліном стосувалися пацієнтів з зловживанням психоактивними речовинами, і, аналогічно, епідеміологічні дослідження

виявили докази зловживання. Автори підкреслюють, що чоловіча стать та політоксикоманія в анамнезі можуть бути можливими факторами ризику розвитку адиктивної поведінки, пов'язаної з зловживанням прегабаліну.

Висновки. Дослідження епідеміології, клінічних особливостей та ефективних методів лікування синдрому залежності та зловживання габапентиноїдами на теперішній час мають поодинокий та несистематичний характер. В наявних дослідженнях підкреслюється великий ризик призначення габапентиноїдів пацієнтам, в першу чергу чоловічої статі, які зловживають психоактивними речовинами, мають синдром залежності від психоактивних речовин чи мають ці розлади в особистому анамнезі. Враховуючи особливості контингенту ветеранів війни з посттравматичним стресовим розладом, особливо важкопоранених (в першу чергу ампутантів), проблема немедичного використання габапентиноїдів є вкрай актуальною для вітчизняної медицини і потребує подальшого ретельного дослідження.

Вступ

Зловживання габапентиноїдами, яке після початку повномасштабної війни набуло в нашій країні великого поширення, вивчається в закордонній науковій медичній літературі протягом останніх 15 років, а препарати, які віднесені до габапентиноїдів, тобто прегабалін і габапентин, в останні десять років були одними з найбільш поширених ліків, що відпускаються за рецептом у всьому світі [1-3]. На теперішній час з'явився третій габапентиноїд - мірогабалін, який схвалений для лікування нейропатичного болю та постгерпетичної невралгії поки тільки в Японії [4].

В Україні кількість психічних розладів, зокрема стрес-асоційованих, з перевагою тривожно-депресивної симптоматики, за часи повномасштабної війни з РФ значно зросла [5-7]. З метою корекції вказаної симптоматики крім селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС) та неселективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів (НІЗЗМ) широко використовуються і препарати групи габапентиноїдів.

Сучасні дослідження свідчать про те, що хоча використання габапентиноїдів є ефективним як у дебюті тривожних розладів, так і у запобіганні їх рецидивам і має порівнянну ефективність з альтернативними препаратами, включаючи певні бензодіазепіни та СІЗЗС і НІЗЗМ, може призвести до зловживання і навіть синдрому залежності від габапентиноїдів [8-10]. Ця проблема потребує ретельного вивчення і є вкрай актуальною з урахуванням особливостей динаміки структури психічної захворюваності у нашій охопленій війною країні.

Мета дослідження

Метою нашого дослідження було дослідження сучасного пласту наукових знань з епідеміології, патогенезу, клінічних особливостей зловживання габапентиноїдами та синдрому залежності від них з подальшою оцінкою стану знань з приводу цієї проблеми та подальших напрямків наукової роботи.

Матеріал дослідження

Матеріалом дослідження є дані публікацій результатів досліджень епідеміології, патогенезу, клінічних особливостей зловживання габапентиноїдами та синдрому залежності від них, викладені в рецензованих наукових виданнях останніх двадцяти років.

Результати дослідження та їх обговорення

Прегабалін з'явився на світовому ринку у 2004 р. як препарат, рекомендований для лікування нейропатичного болю, епілепсії та тривожних розладів. Але вже у 2008 р. в науковій літературі висловлювалось занепокоєння щодо зловживання прегабаліном, особливо пацієнтами, які мали в анамнезі синдром залежності від психоактивних речовин [12-14].

Деякі дослідження показують, що габапентиноїди все частіше використовуються не для лікування нейропатичного болю, а в схемах терапії тих захворювань, відносно яких немає достатньої доказової бази, при чому використання їх з цією метою останніми роками навіть перевищує кількість призначень для боротьби з нейропатичним болем [1]. Останнім часом габапентиноїди використовуються навіть в переопераційний період, хоча дані щодо доцільності цього на теперішній час носять вкрай суперечливий характер [1].

Механізм, який лежить в основі зловживання габапентиноїдами, до теперішнього часу ще повністю не вивчений, але відомо, що габапентиноїди з високою спорідненістю можуть зв'язуватися з субодиницею альфа 2-дельта 1 ($\alpha 2\text{-}\delta 1$) потенціалозалежних кальцієвих каналів (VGCCs) і з низькою спорідненістю - з субодиницею $\alpha 2\text{-}\delta 2$, але взагалі не мають спорідненості з субодиницями $\alpha 2\text{-}\delta 3$. Існує припущення, що ця відсутність спорідненості з $\alpha 2\text{-}\delta 3$ призводить до блокування надходження Ca^+ через потенціалозалежні канали [2, 15], тобто субодиниці $\alpha 2\text{-}\delta 1$ є головною мішенню габапентиноїдів, маючи до них сильну спорідненість, що призводить як терапевтичної дії, так і має великий потенціал зловживання зазначеними препаратами.

Слід зазначити, що дослідження показали, що більшість препаратів-модуляторів ГАМК, мають досить великий потенціал для зловживання (алкоголь, бензодіазепіни) [15, 18].

Крім того, останні десять років існує гіпотеза, що дофамінергічна система може брати участь в механізмі зловживання габапентиноїдами, оскільки ці препарати викликають ейфорію та симптоми відміни після припинення прийому [19]. Дофамін, зокрема, є нейромедіатором, який діє через мезокортиколімбічну систему дофаміну, сприяючи підкріпленню поведінки, і його вплив на виникнення потягу до зловживання психоактивними речовинами тісно пов'язана з формуванням синдрому залежності [15, 19, 20]. Так дослідження на тваринах підтвердили підсилюваний ефект габапентиноїдів на психотропну дію таких наркотичних речовин, таких як N-метіл- α -метілфенілетіламін, егنونілбензоат, диацетілморфін [21].

Дофамін взагалі є основою винагороди за прийом ліків, а кожна наркотична речовина, потенційно небезпечна розвитком синдрому залежності, збільшує рівень дофаміну шляхом прямого чи непрямого впливу на дофамінергічні нейрони у вентральній тігментальній ділянці (VTA) з подальшим вивільненням дофаміну у прилеглому ядрі мозку (NAc) [38]. При цьому повторний вплив наркотичних препаратів викликає стан сенсibilізації, що зрештою сприяє розвитку залежності [22, 23]. Цікаво, що блокування активності рецепторів дофаміну запобігає механізмам підкріплення та поведінкової сенсibilізації, пов'язаних з повторним прийомом більшості наркотиків, включаючи N-метіл- α -метілфенілетіламін, егنونілбензоат, диацетілморфін [15, 24-26]. Особливу роль роль у посередництві винагороди та її перетворенні в дію при цьому відіграють високоафінні дофамінові рецептори D1, а не D2, які, в свою чергу, беруть участь у опосередкуванні рухових функцій [27-31].

Як повідомляють шведські автори у публікації 2020 р., їх дослідження, проведене на лабораторних мишах з використанням моделі умовного переваги місця, підтвердило, що блокування активності рецептора D1 є спорідненим з використанням габапентиноїдів, не входячи в протиреччя з результатами подібних досліджень авторів [18, 32-34].

Крім всього зазначеного, дофамінергічні нейрони VTA також проектується в мигдалеподібне тіло та гіпокамп, які опосередковують емоційні та пам'ятні асоціації, і в регіони

префронтальної кори (PFC), які опосередковують атрибуцію помітності та саморегуляцію.

Хоча габапентиноїди, зокрема прегабалін і габапентин, є в першу чергу протисудомними засобами, останні роки вони все частіше використовуються для лікування невропатичного болю, тривожних та інших психічних розладів. Водночас зростає кількість повідомлень про потенціал зловживання та розвитку залежності.

Перший випадок залежності від прегабаліну був описаний у 2010 році Grosshans M., Mutschler J., BonnMiller M., Hermann D. & Kiefer F. в *American Journal of Psychiatry* [36]. Це був 47-річний чоловік, який звернувся для госпіталізації до відділення медицини залежностей. На момент госпіталізації він вживав 7500 мг прегабаліну на день, а також алкоголь та канабіс через нерегулярні проміжки часу. Намагаючись позбавитись від вживання прегабаліну, у нього розвинулися вегетативні симптоми абстиненції, включаючи гіпергідроз, неспокій, артеріальну гіпертензію, тремор та компульсивний потяг до прегабаліну. Стан пацієнта відповідав усім семи критеріям залежності за DSM-IV. Пацієнт повідомляв про зловживання алкоголем та канабісом в анамнезі, а також про героїнову залежність, але він утримувався від героїну з моменту звільнення з в'язниці 7 років тому. Два роки тому друг, який страждав від невропатичного болю, порадив йому використовувати прегабалін, який у високих дозах викликав «дуже приємні відчуття».

Після госпіталізації пацієнта симптоми відміни контролювалися лише бензодіазепінами. Крім того, у перший день йому був призначений прегабалін у високих дозах, щоб досягти значного клінічного покращення. Протягом 12 днів рівень препарату в плазмі крові пацієнта знизився з 29 мг/л до 9,8 мг/л. Він неодноразово скаржився на сильну тягу до прегабаліну, за його вимогою був передчасно виписаний з стаціонару, після чого одразу ж стався рецидив вдома (прийняв 20 капсул препарату – 6000 мг.). Подальші спроби мотивувати його до детоксикації в амбулаторному відділенні лікування залежностей не увінчалися успіхом, і пацієнт продовжував вживати до 6000 мг. на день.

Згідно з сучасними науковими публікаціями, які аналізують стан цієї проблеми в Європі, згідно з даними Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) відносно небажаних реакцій лікарських засобів (ADR), у 2004-2015 роках було зафіксовано 11940 випадків побічних реакцій внаслідок нецільовим призначенням габапентоїдів, зловживанням ними чи синдромом залежності від цих препаратів [11]: 7639 випадків, пов'язаних з прегабаліном та 4301 – з габапентином. І це тільки офіційно підтвержені дані 10-річної давнини.

Останні 15 років дослідження зловживання габапентиноїдами та синдрому залежності від них тривали, але кількість публікацій в наукових медичних виданнях залишається вкрай невеликою.

В своєму систематичному огляді 106 досліджень Bonnet & Scherbaum (2017) свідчать, що поведінкова залежність виникає в незначній кількості пацієнтів, тоді як фізіологічна залежність (толерантність, абстиненція) є досить поширеною серед споживачів габапентиноїдів [37]. При цьому в публікації стверджується, що прегабалін має більший потенціал виникнення поведінкової залежності (включаючи перехід від вживання за медичним призначенням до самостійного застосування), ніж габапентин. Основна група ризику розвитку залежності від габапентиноїдів складається з пацієнтів з іншими розладами, пов'язаними із вживанням психоактивних речовин, які на момент обстеження або в минулому вживають психоактивні речовини. Це були переважно опіоїди та комбінованих наркотичних речовин. Внаслідок цього автори радять уникати призначення габапентиноїдів цим групам пацієнтів.

В публікації Schjerning O et al. (2016) зазначено, що прегабалін використовується в Данії в рекреаційних цілях і привертає увагу наркозалежних внаслідок своїх ейфорічних та дисоціативних ефектів в дозах, які перевищують терапевтичні чи при альтернативних шляхах

вживання (парентеральний та інтраназальний) [38]. Систематичний пошук літератури, здійснений авторами, виявив наявність досліджень щодо 17 доклінічних, 19 клінічних та 13 епідеміологічних публікацій стосовно потенціалу зловживання прегабаліном. Доклінічні дослідження показали, що прегабалін має модулюючий вплив на системи ГАМК та глутамату, що становить ризик для потенційного зловживання. Крім того, клінічні дослідження повідомляли про ейфорію як частий побічний ефект у пацієнтів, які отримували прегабалін. Більшість повідомлень про випадки зловживання прегабаліном стосувалися пацієнтів з зловживанням психоактивними речовинами, і, аналогічно, епідеміологічні дослідження виявили докази зловживання, особливо серед тих, хто зловживає опіатами. Саме так, як і Bonnet & Scherbaum, автори роблять висновок, що наявна література свідчить про важливий клінічний потенціал зловживання прегабаліном, а лікарі, які призначають препарат, повинні звертати увагу на ознаки зловживання, особливо у пацієнтів з зловживанням психоактивними речовинами в анамнезі.

Maximilian Gahr et al. (2016) проаналізували бази даних Німецького федерального інституту лікарських засобів та медичних виробів (BfArM) щодо повідомлень про зловживання прегабаліном або залежність від нього та проаналізували ці випадки на основі кількох параметрів [39]. Авторами було виявлено 55 повідомлень про зловживання прегабаліну в Німеччині або про залежність від нього, при цьому середній вік становив 36 років, а 64% повідомлень стосувалися чоловіків. Перші звіти були подані до BfArM у 2008 році, і їх частота постійно зростає. Середня добова доза прегабаліну у зазначеної групи пацієнтів становила 1424 мг., а поточна чи попередня політоксикоманія була присутня у 42% випадків. Психіатричні діагнози, відмінні від розладів, пов'язаних з вживанням психоактивними речовинами, були зареєстровані у 13 випадках (24%), а приблизно у третини пацієнтів повідомлялося про синдром відміни після припинення прийому прегабаліну. Авторі підкреслюють, що чоловіча стать та політоксикоманія в анамнезі можуть бути можливими факторами ризику розвитку адиктивної поведінки, пов'язаної з зловживанням прегабаліну.

Так само в своїх публікаціях (2011, 2014) Schifano F et al. [15, 40] припускають, що прегабалін слід обережно призначати пацієнтам з можливим попереднім анамнезом зловживання психоактивними речовинами.

Співробітники психіатричної клініки (Мендрісіо, Швейцарія) Suardi NE et al. (2020) доповіли на 24-му Європейському конгресі з психіатрії результати свого дослідження клінічних доказів потенційного зловживання та неправильного використання прегабаліну [41]. Десять стаціонарних пацієнтів із неправильним використанням прегабаліну були обстежені за допомогою стандартизованих шкал SCID-P, Anamnestic Folio, HAM-A та DAST. У всіх пацієнтів був отриманий позитивний результат скринінгу сечі на кокаїн, алкоголь та/або героїн при госпіталізації. Мав місце значно високий рівень загальної тривожності за шкалою HAM-A Tot ($p < 0,001$), і особливо за пунктом 7 ($p < 0,001$). Зловживання прегабаліном цими пацієнтами відбувалося інтраназальним шляхом, а переважаючими симптомами були ейфорія, психомоторна активація та седація.

Висновки

Таким чином, дослідження епідеміології, клінічних особливостей та ефективних методів лікування синдрому залежності та зловживання габапентиноїдами на теперішній час мають поодинокий та несистематичний характер. В наявних дослідженнях неодноразово підкреслюється великий ризик призначення габапентиноїдів пацієнтам, які зловживають психоактивними речовинами (включаючи алкоголь та каннабіс), мають синдром залежності від психоактивних речовин чи мають ці розлади в особистому анамнезі. Проблема немедичного використання габапентиноїдів, з урахуванням особливостей обтяженого психотравмуючими факторами і вживанням психоактивних речовин контингенту ветеранів війни з посттравматичним стресовим розладом, особливо важкопоранених (в першу чергу осіб з ампутаціями кінцівок) є вкрай актуальною для вітчизняної медицини і потребує подальшого

ретельного дослідження.

Посилання

1. Evoy, K. E., Covvey, J. R., Peckham, A. M., Ochs, L., & Hultgren, K. E. (2019). Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: an analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS). *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 15(8), 953-958. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.06.018>
2. Driot, D., Jouanjus, E., Oustric, S., Dupouy, J., & Lapeyre-Mestre, M. (2019). Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: results of a population-based cohort study in France. *British journal of clinical pharmacology*, 85(6), 1260-1269. <https://doi.org/10.1111/bcp.13892>
3. Ibrahim, Y., Hussain, S. M., Alnasser, S., Almohandes, H., & Sarhandi, I. (2018). Patterns and sociodemographic characteristics of substance abuse in Al Qassim, Saudi Arabia: a retrospective study at a psychiatric rehabilitation center. *Annals of Saudi medicine*, 38(5), 319-325. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2018.319>
4. Deeks, E. D. (2019). Mirogabalin: first global approval. *Drugs*, 79(4), 463-468. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01070-8>
5. Martsenkovskiy, D., Shevlin, M., Ben-Ezra, M., Bondjers, K., Fox, R., Karatzias, T., ... & Hyland, P. (2024). Mental health in Ukraine in 2023. *European psychiatry*, 67(1), e27. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.12>
6. Lushchak, O., Velykodna, M., Bolman, S., Strilbytska, O., Berezovskyi, V., & Storey, K. B. (2024). Prevalence of stress, anxiety, and symptoms of post-traumatic stress disorder among Ukrainians after the first year of Russian invasion: a nationwide cross-sectional study. *The Lancet Regional Health–Europe*, 36. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100773>
7. Levin, Y., Bachem, R., Hyland, P., Vallières, F., Shevlin, M., Karatzias, T., ... & Martsenkovskiy, D. (2023). The association between daily life changes and anxiety among Ukrainians following the Russian invasion. *Psychiatry research*, 329, 115530. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115530>
8. Greenglass E., Begic P., Buchwald P. et al. (2024) Anxiety and watching the war in Ukraine. *Int. J. Psychol.*, 59(2): 340–352. <https://doi.org/10.1002/ijop.13099>
9. Полякова Д.С. (2024) Розвиток доказової бази прегабаліну при генералізованому тривожному розладі та динаміка його призначень в Україні // *Український медичний часопис*, 5 (163) – VIII 2024. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.163.257450>
10. Montgomery, S., Chatamra, K., Pauer, L., Whalen, E., & Baldinetti, F. (2008). Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *The British journal of psychiatry*, 193(5), 389-394. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.037788>
11. Evoy, K. E., Sadrameli, S., Contreras, J., Covvey, J. R., Peckham, A. M., & Morrison, M. D. (2021). Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin: a systematic review update. *Drugs*, 81(1), 125-156. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01432-7>
12. Chiappini, S., & Schifano, F. (2016). A decade of gabapentinoid misuse: an analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' database. *CNS drugs*, 30(7), 647-654. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0359-y>
13. Evoy, K. E., Morrison, M. D., & Saklad, S. R. (2017). Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs*, 77(4), 403-426. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0700-x>
14. Schwan, S., Sundström, A., Stjernberg, E., Hallberg, E., & Hallberg, P. (2010). A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. *European journal of clinical pharmacology*, 66(9), 947-953. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0853-y>
15. Schjerning, O., Rosenzweig, M., Pottegård, A., Damkier, P., & Nielsen, J. (2016). Abuse potential of pregabalin: a systematic review. *CNS drugs*, 30(1), 9-25. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0303-6>
16. Arzneimittelkommission der Ärzteschaft (akdä). Abhängigkeitspotenzial von pregabalin (Lyrica). *Dtsch Arztebl* 2011:183.

17. Althobaiti, Y. S., Alghorabi, A., Alshehri, F. S., Baothman, B., Almalki, A. H., Alsaab, H. O., ... & Shah, Z. A. (2020). Gabapentin-induced drug-seeking-like behavior: a potential role for the dopaminergic system. *Scientific Reports*, 10(1), 10445. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67318-6>
18. Chincholkar, M. (2020). Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *British journal of pain*, 14(2), 104-114. <https://doi.org/10.1177/2049463720912496>
19. Chincholkar, M. (2018). Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *British journal of anaesthesia*, 120(6), 1315-1334. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.02.066>
20. Pittenger, C., & Desan, P. H. (2007). Gabapentin abuse, and delirium tremens upon gabapentin withdrawal. *The Journal of clinical psychiatry*, 68(3), 483-484. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0320a>
21. Schifano, F. (2014). Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern?. *CNS drugs*, 28(6), 491-496. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0164-4>
22. Solinas, M., Belujon, P., Fernagut, P. O., Jaber, M., & Thiriet, N. (2019). Dopamine and addiction: what have we learned from 40 years of research. *Journal of Neural Transmission*, 126(4), 481-516. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1957-2>
23. Quintero, G. C. (2017). Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications and side effects. *Journal of experimental pharmacology*, 13-21. <https://doi.org/10.2147/JEP.S124391>
24. Chen, B. T. & Bonci, A. (2018). *The human frontal lobes: functions and disorders*, 3rd edn. The Guilford Press.
25. Feltenstein, M. W., See, R. E., & Fuchs, R. A. (2021). Neural substrates and circuits of drug addiction. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 11(4), a039628. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039628>
26. Hamamura, T., Akiyama, K., Akimoto, K., Kashihara, K., Okumura, K., Ujike, H., & Otsuki, S. (1991). Co-administration of either a selective D1 or D2 dopamine antagonist with methamphetamine prevents methamphetamine-induced behavioral sensitization and neurochemical change, studied by in vivo intracerebral dialysis. *Brain research*, 546(1), 40-46. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91156-U](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91156-U)
27. Woolverton, W. L. (1986). Effects of a D1 and a D2 dopamine antagonist on the self-administration of cocaine and pibedil by rhesus monkeys. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24(3), 531-535. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90553-8](https://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90553-8)
28. Yue, K., Ma, B., Ru, Q., Chen, L., Gan, Y., Wang, D., ... & Li, C. (2012). The dopamine receptor antagonist levo-tetrahydropalmatine attenuates heroin self-administration and heroin-induced reinstatement in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 102(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.03.014>
29. Rinaldi, R., & Beninger, R. J. (1995). Bromocriptine enhancement of responding for conditioned reward depends on intact D1 receptor function. *Psychopharmacology*, 118(4), 437-443. <https://doi.org/10.1007/BF02245944>
30. Sutton, M. A., & Beninger, R. J. (1999). Psychopharmacology of conditioned reward: evidence for a rewarding signal at D1-like dopamine receptors. *Psychopharmacology*, 144(2), 95-110. <https://doi.org/10.1007/s002130050982>
31. Fibiger, H. C. (1993, October). Mesolimbic dopamine: an analysis of its role in motivated behavior. In *Seminars in Neuroscience* (Vol. 5, No. 5, pp. 321-327). Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S1044-5765\(05\)80039-9](https://doi.org/10.1016/S1044-5765(05)80039-9)
32. Grenier, P., Mailhiot, M. C., Cahill, C. M., & Olmstead, M. C. (2022). Blockade of dopamine D1 receptors in male rats disrupts morphine reward in pain naïve but not in chronic pain states. *Journal of Neuroscience Research*, 100(1), 297-308. <https://doi.org/10.1002/jnr.24553>
33. Carati, C., & Schenk, S. (2011). Role of dopamine D1-and D2-like receptor mechanisms in drug-seeking following methamphetamine self-administration in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 98(3), 449-454. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.02.010>
34. Smith, R. V., Havens, J. R., & Walsh, S. L. (2016). Gabapentin misuse, abuse and diversion: a

- systematic review. *Addiction*, 111(7), 1160-1174. <https://doi.org/10.1111/add.13324>
35. Victorri-Vigneau, C., Guerlais, M., & Jolliet, P. (2007). Abuse, dependency and withdrawal with gabapentin: a first case report. *Pharmacopsychiatry*, 40(01), 43-44. <https://doi.org/10.1055/s-2006-958522>
 36. Reeves, R. R., & Burke, R. S. (2014). Abuse of combinations of gabapentin and quetiapine. The primary care companion for CNS disorders, 16(5), 26576. <https://doi.org/10.4088/PCC.14l01660>
 37. Wise, R. A. (2008). Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity research*, 14(2), 169-183. <https://doi.org/10.1007/BF03033808>
 38. Grosshans, M., Mutschler, J., Hermann, D., Klein, O., Dressing, H., Kiefer, F., & Mann, K. (2010). Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *American Journal of Psychiatry*, 167(7), 869-869. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091269>
 39. Bonnet, U., & Scherbaum, N. (2017). How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *European neuropsychopharmacology*, 27(12), 1185-1215. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.08.430>
 40. Gahr, M., Freudenmann, R. W., Hiemke, C., Kölle, M. A., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2013). Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. *European journal of clinical pharmacology*, 69(6), 1335-1342. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1464-6>
 41. Schifano, F. (2014). Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern?. *CNS drugs*, 28(6), 491-496. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0164-4>
 42. Schifano, F., D'Offizi, S., Piccione, M., Corazza, O., Deluca, P., Davey, Z., ... & Scherbaum, N. (2011). Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. *Psychotherapy and psychosomatics*, 80(2), 118-122. <https://doi.org/10.1159/000321079>
 43. Suardi, N. E., Preve, M., Godio, M., Bolla, E., Colombo, R. A., & Traber, R. (2016). Misuse of pregabalin: Case series and literature review. *European Psychiatry*, 33(S1), S312-S312. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.1067>