

Место габапентина (Гамонина) в арсенале невропатолога

Габапентин вышел на мировой фармацевтический рынок в 1994 г. как противоэпилептическое средство. Вскоре была показана его способность купировать невропатическую боль различного генеза, что в значительной степени расширило спектр применения этого препарата. Даже сегодня продолжают появляться сообщения о новых, неизвестных ранее возможностях габапентина в лечении различной неврологической патологии.

Свойства и механизм действия габапентина

Габапентин (1-(аминометил)-циклогексануксусная кислота) является циклическим аналогом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и относится к группе антиконвульсантов II поколения. Он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, не метаболизируется в печени, выводится преимущественно почками и не взаимодействует с другими лекарственными средствами.

Механизм противосудорожного действия габапентина до сих пор остается невыясненным. Несмотря на то что габапентин по структуре подобен ГАМК, он не является ГАМК-миметиком, поскольку не связывается ни с ГАМК_A, ни с ГАМК_B-рецепторами, не ингибирует обратный захват ГАМК или деградацию ГАМК при участии ГАМК-трансаминазы. Не взаимодействует с потенциальными натриевыми каналами, бензодиазепиновыми рецепторами, центрами связывания возбуждающих нейротрансмиттеров, не влияет на катехоламиновые, ацетилхолиновые или опиатные рецепторы. Таким образом, габапентин имеет абсолютно новый механизм действия, связываясь с высокоспецифичными центрами в ЦНС, которые имеют белковую природу, локализованы преимущественно в неокортексе и не имеют родства к другим противоэпилептическим средствам.

Механизм анальгезирующего действия габапентина при невропатической боли связывают с его способностью изменять активность вольтажзависимых кальциевых каналов, что приводит к снижению потенциала действия мембран аксонов [7, 8, 13]. Анальгетический эффект габапентина в отношении как спонтанной, так и стимулзависимой дизестезической боли достоверно превышает эффект плацебо при таких заболеваниях, как диабетическая полиневропатия, постгерпетическая невралгия, комплексный регионарный болевой синдром, постинсультные и фантомные боли и др. [16].

В исследовании группы ученых Стэнфордского университета (Stanford University) под руководством профессора Б. Барреса было показано, что введенный мышам габапентин, соединяясь с рецептором $\alpha 2\delta$ -1, препятствует взаимодействию белка тромбоспондина с этим рецептором, что приводит к угнетению образования синапсов. Ученые считают, что благодаря такому механизму достигается снижение формирования синаптических связей в определенных участках мозга и именно этим можно объяснить терапевтическую роль этого препарата в лечении эпилепсии и хронической невропатической боли. Причем габапентин не затрагивает уже сформированные синапсы, а влияет лишь на развитие новых [3].

Габапентин быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Употребление пищи, в том числе с большим содержанием жиров, не оказывает влияния на его фармакокинетику. Максимальная концентрация габапентина в плазме крови достигается через 3 ч после его приема. Период полувыведения препарата составляет в среднем 5-7 ч и практически не зависит от его дозы.

Габапентин рекомендуют назначать в стартовой дозе 300 мг в сутки с повышением ее каждые 1-2 дня на 300 мг. Рекомендуемая доза препарата для лечения невропатической боли составляет 1800-3600 мг/сут.

Габапентин в лечении эпилепсии

Эффективность габапентина в качестве средства адьювантной противоэпилептической терапии у взрослых и детей (от 3 лет и старше) с рефрактерными парциальными эпилептическими припадками была показана во многих клинических испытаниях. В частности, подтверждение эффекта от его применения было получено в трех исследованиях, проводимых с участием пациентов в возрасте 12 лет и старше [4], и в одном

исследовании с участием детей от 3 до 12 лет [14]. У всех включенных в исследования больных в анамнезе отмечалось не менее четырех парциальных эпилептических приступов в месяц, несмотря на применение 1 или более противоэпилептических препаратов в рекомендованных терапевтических дозах. К проводящейся терапии в течение 12 нед добавляли габапентин или плацебо. В первом исследовании частота ответа составила 23% в группе, принимавшей габапентин, и 9% среди пациентов группы плацебо — отличия оказались статистически значимыми.

Во втором исследовании для определения зависимости эффекта от дозы сформировали две группы пациентов, которым назначали габапентин в дозе 600 мг/сут (n=53) или 1800 мг/сут (n=54). Уровень ответа в группе больных, принимавших 600 мг/сут габапентина, был выше (17%), чем в группе плацебо (8%), но различия не были статистически значимыми. В то же время в группе, принимавшей габапентин в дозе 1800 мг/сут, частота ответа (26%) статистически превышала таковую в группе плацебо.

В третьем исследовании сравнивали габапентин (900 мг/сут в 3 приема, n=111) с плацебо (n=109). Наблюдалась статистически значимая разница в частоте ответа при приеме габапентина (22%) по сравнению с плацебо (10%).

Во всех трех исследованиях изучение эффекта габапентина в предотвращении вторично генерализованных тонико-клонических судорог показало статистически значимые результаты и положительные тенденции практически у всех пациентов. Анализ степени ответа в объединенных данных этих исследований при всех применявшихся дозах также свидетельствует о значительных преимуществах габапентина перед плацебо в уменьшении частоты вторично генерализованных тонико-клонических судорог. Кроме того, очевидна общая тенденция к повышению эффективности габапентина с увеличением его дозы [4].

В четвертом исследовании с участием детей 3-12 лет габапентин в дозе 25-35 мг/кг/сут (n=118) сравнивали с плацебо (n=127). Частота ответа у всех пациентов с парциальными припадками была значительно выше при применении габапентина (17%) по сравнению с группой плацебо (6,5%). Наибольшая эффективность препарата наблюдалась при комплексных парциальных (35%) и вторично генерализованных припадках (28%) [14].

Габапентин в лечении острой и хронической невропатической боли

Эффективность габапентина при невропатической боли различного генеза изучалась в большом количестве исследований. В мета-анализе P.J. Wiffen и соавт. (2005) проводились обобщение и анализ результатов испытаний, в которых оценивали анальгезирующее действие и возможные неблагоприятные реакции габапентина в неврологической практике.

Поиск информации проводился по базам данных MEDLINE, EMBASE, SIGLE, а также по Кокрановскому регистру контролируемых исследований.

В результате проведенной работы были отобраны 15 клинических исследований, включавших 1468 участников. Действие габапентина в них изучалось при таких состояниях, как острая послеоперационная боль, постгерпетическая невралгия, диабетическая невропатия, невропатическая боль при онкологических заболеваниях, фантомная боль, Синдром Гийена-Барре, боль вследствие травмы спинного мозга.

Было установлено, что прием габапентина приводит к улучшению состояния пациентов с хронической невропатической болью различного генеза в 42% случаев по сравнению с 19% при приеме плацебо. Анализ также показал, что разница между группами в частоте побочных явлений, способных привести

к отказу от лечения, была сопоставима — 14% на фоне приема габапентина и 10% — плацебо. В результате проведенного исследования авторы пришли к заключению, что существует достаточно убедительная доказательная база, позволяющая сделать вывод об эффективности и безопасности габапентина при невропатической боли различного происхождения и целесообразности его применения при ней [22].

Габапентин при диабетической полиневропатии

Впервые возможность применения габапентина при диабетической полиневропатии была показана в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании M. Vascopja и соавт. (1998). В нем участвовали 165 пациентов с болевым синдромом вследствие диабетической невропатии продолжительностью от 1 года до 5 лет. Больным основной группы (85 человек) назначали габапентин в дозе 900-3600 мг/сут, пациенты контрольной группы (80 человек) принимали плацебо. После окончания лечения в основной группе интенсивность боли оказалась значительно ниже таковой в контрольной. На фоне терапии габапентином наблюдалось уменьшение выраженности боли в среднем с 6,4 до 3,9 балла по 10-балльной шкале, тогда как в контрольной группе результат составил в среднем 6,5-5,1 балла. Также в группе габапентина было отмечено улучшение характеристик сна и качества жизни пациентов [1].

В проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании C. Morello и соавт. (1999) сравнивали эффективность габапентина и amitriptилина при болевой диабетической невропатии. На протяжении 6 недель больным назначали габапентин в дозе 900-1800 мг/сут или amitriptилина гидрохлорид в дозе 25-75 мг/сут, а затем после недельного перерыва проводили смену препаратов между группами. Было установлено, что среднее или выраженное уменьшение боли было отмечено у 52% пациентов, принимавших габапентин, и 67% — amitriptилин. Однако при схожей эффективности применения указанных препаратов отмечена лучшая переносимость терапии габапентином [12].

В исследовании А.Б. Данилова и Т.Р. Жарковой (2009) были включены 25 больных с сахарным диабетом 2 типа и невропатической болью. Им назначался габапентин в течение 3 мес с титрацией дозы до максимальной 1800 мг/сут на 14-й день лечения. Оценка эффективности терапии проводилась по опроснику DN4, с помощью которого можно установить наличие невропатического компонента боли, а также по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Достоверное снижение боли отмечалось уже через 14 дней лечения; в дальнейшем к концу 1-го мес интенсивность боли уменьшилась на 50%, а через 90 дней — на 75%. Также наблюдалось достоверное снижение выраженности большинства проявлений невропатической боли. Суммарный балл по опроснику DN4 к концу терапии составил $3,96 \pm 0,65$, что достоверно ниже, чем до начала лечения ($7,32 \pm 1,02$; $p < 0,00001$). Ни один пациент не был исключен из исследования из-за побочных действий габапентина [24].

Габапентин при постгерпетической невралгии

Болеутоляющий эффект габапентина при постгерпетической невралгии (ПГН) изучался в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании M. Rowbotham и соавт. (1998). Пациентов с ПГН рандомизировали в две группы: габапентина (n=113) и плацебо (n=116). За 8-недельный курс лечения больные, принимавшие габапентин (максимальная суточная доза — 3600 мг), отметили существенное облегчение боли (в среднем с 6,3 до

4,2 балла по 10-балльной шкале), тогда как в группе плацебо уменьшение выраженности боли составило в среднем 0,5 балла. Кроме того, на фоне приема габапентина отмечалось улучшение сна и повышение качества жизни.

Эффективность габапентина для контроля ПГН оценивалась в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях с участием 563 пациентов (D. Singh et al., 2003; V. Stacey et al., 2003). Критерием для отбора пациентов являлось сохранение боли в течение более чем 3 мес после заживления кожных высыпаний, вызванных вирусом герпеса. Габапентин назначали в дозе от 1800 до 3600 мг/сут в три приема. В обоих исследованиях обнаружены значительные отличия от плацебо в диапазоне применявшихся доз. Как правило, значительное ослабление боли наблюдалось в течение первой недели терапии и сохранялось до конца [17, 20]. Доза габапентина при ПГН составляет 1800-3600 мг/сут (начальная 300 мг/сут).

Габапентин при рассеянном склерозе

В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (C. Solaro et al., 1998) показано, что габапентин вызывает уменьшение болевого синдрома и спастичности у пациентов с рассеянным склерозом [18]. В нескольких исследованиях его применяли для лечения пароксизмальной боли у больных с этой патологией, которые получали карбамазепин и фенитоин и прекратили их прием в связи с неэффективностью или нежелательными побочными эффектами. В другой группе пациентов с рассеянным склерозом его использовали для купирования пароксизмальных ночных болевых спазмов. В обоих случаях было достигнуто достоверное уменьшение или полное исчезновение болевого синдрома. Сходные данные получены и в других исследованиях (L.M. Samkoff, 1997; M.K. Houtchens, 1997; O.A. Khan, 1998). Начальная доза габапентина в них составляла 300 мг/сут, ее повышали до 1200 мг/сут и более в течение 3 нед. Средняя доза равнялась 900 мг/сут [23].

Габапентин при боли в спине

В открытом исследовании (H. Hansen et al., 1997) габапентин применяли в течение 4 нед у 62 пациентов с болью в пояснице. Интенсивность боли уменьшилась в среднем на 46%; при этом большинство больных смогли прекратить прием одного или более препаратов, назначенных им до начала исследования [5].

О.С. Левин, И.А. Мосейкин (2009) провели открытое исследование эффективности габапентина у пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией при разных сроках начала лечения. В исследование вошли 25 пациентов с дискогенной радикулопатией, которых разделили на две группы (с давностью обострения до 1 мес и более 1 мес). Габапентин назначался в возрастающей дозе до максимальной — 3600 мг в сут. К концу 8-недельного периода исследования отмечено достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома и ограничения подвижности, которое происходило быстрее в группе с более ранним началом терапии габапентином. В обеих группах отмечено уменьшение выраженности вертебрального синдрома, а также некоторых других проявлений невропатической боли. При раннем применении габапентина клинически значимый результат наблюдался у 59% пациентов, при более позднем — у 51%. В обеих группах отмечена хорошая переносимость препарата [26].

Одной из целей другого исследования, проведенного на базе кафедры нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова (г. Москва), была оценка эффективности габапентина в лечении хронической радикулопатии. В него вошли 35 пациентов, страдающих дискогенной радикулопатией, со средней продолжительностью болевого синдрома 7,5 года. Доза габапентина подбиралась методом титрования от 300 до 1800 мг/сут. Длительность лечения

составила 2,5 мес. Интенсивность боли оценивалась по ВАШ, а в качестве скрининга для выявления невропатического характера болевого синдрома использовали анкеты DN4 и Paindetect. В результате невропатический компонент боли был выявлен с помощью опросника Pain Detect у 60%, а с помощью DN4 – у 100% больных с дискогенной радикулопатией.

Интенсивность боли по ВАШ составила в среднем $7 \pm 1,3$ до лечения, $5 \pm 1,19$ ($p < 0,0001$) через 1 мес после начала терапии и $4,46 \pm 0,83$ ($p < 0,0001$) после лечения. Достоверное снижение интенсивности боли отмечено уже на 4-й неделе терапии. Кроме того, результаты психологического тестирования, проведенного до и после лечения, продемонстрировали уменьшение выраженности реактивной тревоги в среднем на 23%, личностной тревоги – на 18%, депрессии – на 30%. Также отмечалось улучшение показателей субъективных характеристик сна на 35% и повышение качества жизни на 30% [25].

Габапентин при других невропатических синдромах

Тяжелые фантомные боли после хирургических операций поражают 50-67% пациентов и трудно поддаются лечению. По своему характеру они относятся к невропатическим болям. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании была показана эффективность габапентина при таких состояниях (M. Bone et al., 2002).

В клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность габапентина в профилактике и лечении первичных форм головной боли [19]. У больных мигренью лечение начинали с дозы 300 мг, которую в течение 2 недель увеличивали до 2400 мг и продолжали терапию 6 недель. При применении габапентина головная боль возникала достоверно реже, а ее интенсивность по ВАШ уменьшалась. Кроме того, отмечено снижение выраженности сопутствующих симптомов – тошноты, светобоязни и др. Эффективность габапентина отмечена также в других исследованиях у больных с мигренью, сопровождающейся аурой и без нее, трансформированной мигренью, кластерной головной болью, SUNCT-синдромом [10], а также хронической ежедневной головной болью, рефрактерной к другим лекарственным средствам [19].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании габапентин вызывал достоверное уменьшение боли, улучшение самочувствия, уменьшение выраженности гиперпатии, аллодинии, гипералгезии и нормализацию окраски кожных покровов конечностей у больных с комплексным регионарным болевым синдромом [21].

Также габапентин с успехом использовался для лечения невропатической боли при различных мононевропатиях и туннельных синдромах. Его эффективность подтверждена в сравнительном исследовании с карбамазепином у больных с синдромом запястного канала, которым было противопоказано хирургическое лечение [6].

Другие области применения габапентина

В одном из исследований была показана эффективность габапентина для купирования уремического зуда, устойчивого к назначению антигистаминных препаратов [9].

В исследовании, проведенном в медицинском центре г. Рочестера (Великобритания, 2009), было показано, что габапентин улучшает качество сна у женщин в период менопаузы за счет уменьшения выраженности ночных приливов [11].

Заключение

Таким образом, накопленный за 15 лет опыт применения габапентина в неврологической практике свидетельствует о высокой эффективности и безопасности этого антиконвульсанта не только в лечении эпилепсии, но и ряда других патологических состояний, в том числе при невропатической боли различного генеза. Появление на отечественном фармакологическом рынке доступного по цене генерика габапентина – препарата Гатонин компании «Тева» – значительно расширяет возможности лечения пациентов.

Литература

- Backonja M. et al. Gabapentin for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy in Patients With Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial // JAMA. 1998; 280 (21): 1831-1836.
- Bone M. et al. Gabapentin In Postamputation Phantom Limb Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study // Reg Anesth Pain Med. 2002 Sep-Oct; 27 (5): 481-486.
- Eroglu C. et al. Gabapentin Receptor $\alpha 2\delta$ -1 Is a Neuronal Thrombospondin Receptor Responsible for Excitatory CNS Synaptogenesis // Cell 139(2) pp. 380-392, 16 October 2009.
- FDA Approved Labeling Text dated February 2005, NDA 20-235/S-029; NDA 20-882/S-015; NDA 21-129/S-016.
- Hansen H. Use of gabapentin in the management of low back pain // South. Med. J. – 1997. – V. 90. – P. S11-S20.
- Hansson P. et al. Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management. Seattle, WA: IASP Press, 2001. – P. 151-167.
- Hendrich J. et al. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the $\alpha 2\delta$ ligand gabapentin // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., March 2008.
- Johnson F.N., Johnson R.D., Armer M.L. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain // Rev. Contemp. Pharmacother. – 2001. – № 12. – P. 125-211.
- Manenti L. et al. // J Nephrol. 2005 Jan-Feb; 18 (1): 86-91.
- Mathew N., Rapoport A., Saper J. et al. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. Headache, 2001, 41, 119-128.
- Yurcheshen M.E. et al. Effects of Gabapentin on Sleep in Menopausal Women with Hot Flashes as Measured by a Pittsburgh Sleep Quality Index Factor Scoring Model // Journal of Women's Health, September 10, 2009.
- Morello C.M. et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain // Arch Intern Med. 1999 Sep 13; 159 (16): 1931-1937.
- Physicians Desk Reference. – 57th ed. – Thomson PDR. – 2003. – P. 2563-2568.
- Richard Appleton et al. Gabapentin as Add-On Therapy in Children with Refractory Partial Seizures: A 12-Week, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Study // Epilepsia, Volume 40, Issue 8, 1999, P. 1147-1154.
- Rowbotham M. et al. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia // JAMA. 1998; 280: 1837-1842.
- Serpell M.G. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Pain. – 2002. – V. 99. – P. 557-566.
- Singh D., Kennedy D. The use of gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia // Clin. Ther., 2003, 25, 852-889.
- Solaro C., Ucelli A., Inglese M. et al. Gabapentin is effective in treating paroxysmal symptoms in multiple sclerosis // Neurology, 1998, 50 (Suppl. 4), A147.
- Spira P., Beran R. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. Neurology, 2003, 61, 1753-1759.
- Stacey B., Glanzman R. Use of Gabapentin for postherpetic neuralgia: results of two randomized, placebo-controlled studies // Clin. Ther., 2003, 25, 2597-2608.
- Stevens R., Powar M., Stotz A. et al. Gabapentin as an analgesic in CRPS, type 1. Reg. Anesth. Pain Med., 1999, 24 (Suppl.), 32.
- Wiffen P.J., McQuay H.J., Rees J., Moore R.A. Gabapentin for acute and chronic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD005452. DOI: 10.1002/14651858. CD005452.
- Данилов А.Б. Габапентин (Нейронтин) в лечении невропатической боли // Клиническая Фармакология и Терапия, 2004, 13 (4).
- Данилов А.Б., Жаркова Т.Р. Фармакотерапия габапентином болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Consilium Medicum том 11/№2, 2009.
- Жаркова Т.Р. Габапентин в лечении хронической радикулопатии // <http://paininfo.ru/events/neuropain/2036.html>.
- Левин О.С., Мосейкин И.А. Эффективность габапентина при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, №12, 2009.

Подготовил Дмитрий Демьяненко



ГАТОНИН

габапентин

возвращает краски жизни

- быстро и эффективно устраняет невропатическую боль^{1,2}
- улучшает настроение и качество жизни²
- улучшает сон²
- побочные эффекты сравнимы с плацебо¹

¹ Michael Rowbotham, Norman Harden, Brett Stacey, Paula Bernstein, Leslie Madnos-Miller. For the Gabapentin Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Randomized Controlled Trial. JAMA. Dec 1998; 280: 1837-1842.
² Веткина М., Вейсбол А., Едвардс К.Р., Шварц С.Л., Форбесс В., Нейс М., Ламониках Л., Салотало Е. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 280:1837-1836, 1998.
 Репродукційні права належать ТОВ «Тева Україна». № ДА/7/05/01/01, 04/7/195/01/02, ДА/7/196/01/01, ДА/7/198/01/02 от 16.11.2007.

Представительство в Украине
 «Тева Фармацевтикал Индастриз Лтд.»
 02021 г. Киев, пр-т Бажана, 12-А, 8-й этаж
www.teva.ua