

Н.К. Мурашко

Национальная медицинская
академия последипломного
образования им. П.Л. Шупика

ГАБАПЕНТИН: ПОЧЕМУ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ СПЕКТР ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ВЫЗЫВАЕТ ТАК МНОГО ДИСКУССИЙ?

Резюме

За последние несколько лет терапия невропатического болевого синдрома (НБС) лишь у половины пациентов вызывает положительные изменения при использовании фармакологических препаратов. В этой связи наибольший интерес вызывает широта спектра использования препарата габапентина в клинической практике, т.е. актуальность его применения для купирования невропатической боли различного происхождения. Доказано, что габапентин проявляет себя как эффективное средство для облегчения невропатической боли, связанной с диабетической нейропатией, постгерпетической невралгией, болевой полинейропатией, состояниями, связанными с периферическим невропатическим болевым синдромом, в том числе с тригеминальной невралгией и центральным болевым синдромом.

Ключевые слова

Невропатический болевой синдром, невропатическая боль, фармакология, габапентин (Медитан®).

Несмотря на значительный рост числа рандомизированных контролируемых плацебо исследований невропатического болевого синдрома (НБС) за последние несколько лет его терапия лишь у половины пациентов вызывает положительные изменения при использовании фармакологических препаратов [1]. Существует большая доказательная база с использованием рандомизированных контролируемых исследований при изучении этой патологии: постгерпетические невралгии (ПГН), болевая полинейропатия (БПН), состояния, связанные с периферическим НБС, в том числе тригеминальной невралгией (ТН) и центральным болевым синдромом (ЦБС). В последнее время предложены терапевтические стратегии по выбору методов лечения, которые направлены на предполагаемый механизм возникновения боли [2, 3, 4], однако этот подход остается сложным для применения в клинической практике [5-7], поэтому практическому врачу обязательно надо учитывать рекомендации Европейской федерации неврологических обществ (EFNS) [2].

Сегодня наибольший интерес вызывает широта спектра использования габапентина в клинической практике. Доказано, что габапентин (1-(аминометил)-циклогексануксусная кислота) является структурным аналогом гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и изначально был за-

регистрирован в 1994 г. как антиэпилептическое средство, а вскоре показал способность купировать невропатическую боль при постгерпетической невралгии (ПГН) (A.Z. Segal и соавт., 1996; H. Rosner и соавт., 1996), полиомиелитной нейропатии (J.J. Zapp, 1996) и симпатической рефлекторной дистрофии (G.A. Mellick, 1997). В дальнейшем результаты плацебо-контролируемых клинических исследований подтвердили наличие у габапентина болеутоляющего эффекта при диабетической нейропатии (M. Vackonja и соавт., 1998) и рефлекторной симпатической дистрофии (M. Rowbotham и соавт., 1998). Однако, наибольший интерес вызывает актуальность применения этого препарата для купирования невропатической боли различного происхождения.

Болевая полинейропатия. БПН – состояние, связанное с развитием невропатического болевого синдрома. Классическим примером может служить диабетическая полинейропатия, когда пациенты предъявляют жалобы на спонтанную или, вызванную стимуляцией, дистально и симметрично распределенную боль. Диабетическая и недиабетическая БПН сходны как в отношении симптоматики, так и в отношении ответа на терапию (класс I) [2]. На сегодняшний день с наилучшими доказательствами эффективности при терапии БПН относятся габапентин в дозе 1200-3600 мг/сут.

и прегабалин по 150-600 мг/сут. (класс I) [6-9]. В соответствии с данными различных исследований, эти препараты купируют диабетическую БПН (NNT 3,9; ДИ 3,2-5,1). Большинство начальных исследований эффективности прегабалина были с недостатками в дизайне в связи с исключением лиц, не отвечавших на терапию ГБП, что в результате немного превысило данные при наборе пациентов в исследование. Однако в двух РКИ класса I, в которых подобные критерии не использовались, сообщалось о положительном влиянии препарата [10, 11]. Существует одно контролируемое исследование сравнения эффективности габапентина (1800 мг/сут.) и амитриптилина (75 мг/сут.). В связи с недостаточным размером выборки различий в оказываемом эффекте и переносимости между препаратами не установлено (класс II) [2]. В одном неопубликованном исследовании с параллельными группами сравнивались прегабалин и амитриптилин с плацебо; амитриптилин в отличие от прегабалина оказался достоверно эффективнее, чем плацебо, в отношении первичной конечной точки, однако испытание могло быть основано на достоверных различиях в исходных характеристиках между двумя группами активного лечения.

Целесообразность комбинированного лечения была определена в двух РКИ. Самое крупное из них, которое также включало пациентов с ПГН, продемонстрировало синергический эффект комбинации габапентина и морфина с лучшим обезболиванием в более низких дозах каждого из препаратов, чем любого из них в виде монотерапии, но дополнительный эффект их сочетания был низок (класс I) [2]. В другом исследовании с параллельными группами продемонстрировано превосходство комбинации габапентина и венлафаксина в отношении купирования боли, улучшения настроения и качества жизни по сравнению с сочетанием габапентина и плацебо, однако изученная выборка была очень небольшой – 11 пациентов (класс II).

Рекомендации по лечению БПН:

- ТЦА, дулоксетин, венлафаксин, габапентин, прегабалин, опиаты и трамадол (**уровень доказательности А**) используют в терапии БПН с установленной эффективностью на основе исследований класса I (за исключением ВИЧ-ассоциированной полинейропатии);
- ТЦА или габапентин/прегабалин рекомендуется применять в качестве препаратов первого выбора;
- дулоксетин и венлафаксин рассматриваются в качестве альтернативного варианта, поскольку они обладают умеренной эффективностью, но являются более безопасными, имеют меньше противопоказаний, чем ТЦА, и именно им следует отдавать предпочтение перед ТЦА у больных с сердечно-сосудистыми факторами риска;

- опиаты (потенциальные проблемы терапии боли, не связанной с раком и приемом ламотриджина) относятся ко второй/третьей линии лечения (**уровень доказательности В**);
- капсаицин, мексилетин, окскарбазепин, СИ-ОЗС, топирамат (уровень доказательности А), мемантин, миансерин и топические формы клонидина менее эффективны (**уровень доказательности В**);
- у карбамазепина невысокая доказательная база (**уровень доказательности С**). Требуется ограничения использования декстрометорфана и леводопы, как и применение вальпроатов, по которым были получены противоречивые результаты;
- ламотриджин эффективен в подгруппе пациентов с ВИЧ-ассоциированной полинейропатией, получавших антиретровирусную терапию, о чем сообщалось в исследовании класса I, однако в испытании класса II продемонстрированы совершенно противоположные результаты (**уровень доказательности В**). В целом, обнаружена устойчивость ВИЧ-ассоциированной полинейропатии к большинству изученных на сегодняшний день препаратов.

Постгерпетическая невралгия. ПГН – осложнение перенесенного *herpes zoster*, где наиболее важными факторами риска развития являются пожилой возраст и наличие в анамнезе тяжелого острого болевого синдрома. Клиника включает постоянную жгучую боль, перемежающуюся боль с ощущениями прокалывания и прострелов, а также почти в 90% случаев наблюдается аллодиния, связанная с раздражением кисточкой [1, 4, 8].

Первое упоминание о способности габапентина облегчать постгерпетическую боль относится к 1996 г.: в журнале *Neurology* был опубликован (A.Z. Segal et al.) клинический случай уменьшения выраженности жгучей боли в области дерматомы T4 на фоне приема габапентина в дозе 900 мг/сут. у 77-летней пациентки, перенесшей 3 месяца назад острую фазу опоясывающего лишая. В дальнейшем подобные результаты докладывались и другими авторами (H. Rosner, 1996; V.A.I. Filadora, 1999; J.M. Rosenberg, 1997). В 1998 г. болеутоляющий эффект габапентина при ПГН изучался в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (M. Rowbotham et al.). Пациенты с ПГН были рандомизированы на 2 группы: получавших габапентин (n=113) и плацебо (n=116). За 8-недельный курс лечения пациенты, принимавшие габапентин (максимальная суточная доза – 3600 мг), отметили существенное облегчение выраженности 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 больные лучше спали и отметили

повышение качества жизни. Однако дизайн этого исследования не предусматривал отмены трициклических антидепрессантов и опиоидных анальгетиков, если пациенты принимали их до распределения в группы. Как считают М. Rowbotham (1991) и W.S. Kingery (1997), поскольку и те, и другие препараты эффективны в купировании ПГН, по результатам данного исследования трудно оценить эффект габапентина. Габапентин мог влиять на ПГН посредством потенцирования эффектов трициклических антидепрессантов и/или опиатов. В экспериментальных исследованиях габапентин усиливал антиноцицептивное действие морфина (М. Shimoyama и соавт., 1997). Тем не менее результаты исследования М. Rowbotham и соавт. позволили предположить, что габапентин целесообразно назначать для купирования ПГН.

Рекомендации по лечению ПГН:

- для терапии ПГН используют такие препараты с установленной эффективностью, как ТЦА, габапентин, прегабалин (**уровень доказательности А, класс I**);
- капсаицин, трамадол, топический лидокаин и вальпроат (**уровень доказательности В**) относятся к препаратам с более низкой эффективностью или ограниченной доказательностью;
- ТЦА или габапентин/прегабалин рекомендуют в качестве лекарственных средств первой линии лечения;
- топический лидокаин изучен только у пациентов с аллодинией в краткосрочных исследованиях или в ретроспективном анализе крупных исследований. Однако, благодаря превосходной переносимости, этому методу терапии можно отдать предпочтение при лечении лиц пожилого возраста, особенно пациентов с аллодинией и небольшой зоной боли;
- сильные опиаты следует рекомендовать в качестве препаратов второго выбора;
- мексилетин, лоразепам и антагонисты NMDA-рецепторов относятся к лекарственным средствам со слабой эффективностью или к неэффективным (**уровень доказательности А**).

Тригеминальная невралгия. ТН проявляется пароксизмальным болевым синдромом, в виде внезапных, очень кратких острых приступов боли. Боль может быть спонтанной или индуцированной инертными стимулами в определенных зонах лица или полости рта (триггерных зонах). ТН подразделяется на классическую, вследствие васкулярной компрессии тройничного нерва в мостомозжечковом углу или когда причина не может быть обнаружена, и симптоматическую – при органических процессах в мостомозжечковом углу: опухолях, воспалительных процессах и рассеянном склерозе. Пациенты с симптоматической ТН показывают слабый ответ на терапию [2, 12, 13]. Учитывая сравнительно узкий механизм действия

доступных препаратов, комбинированное лечение может оказаться полезным, однако нет никаких опубликованных исследований, в которых бы сравнивались политерапия и монотерапия [14].

Симптоматическая ТН. Только в исследованиях класса IV сообщали о преимущественных эффектах ламотриджина, габапентина или топирамата при лечении ТН, связанных с РС (класс I). Все исследования ТН, вызванного опухолями мостомозжечкового угла или другими опухолями задней ямки, посвящены только хирургическому лечению.

Рекомендации по лечению идиопатической ТН:

- карбамазепин в дозе 200-1200 мг/сут. (уровень доказательности А) и окскарбазепин по 600-1800 мг/сут. (**уровень доказательности В**) применяются наиболее широко;
- окскарбазепин обладает меньшей доказательной силой, чем карбамазепин, но его использование является более безопасным;
- карбамазепин и окскарбазепин рекомендованы в качестве препаратов первой линии;
- не существует никаких доказательств того, что комбинированная терапия является предпочтительной;
- у пациентов, не отвечающих на лечение, хирургическое вмешательство дает превосходные результаты; многие пациенты не в состоянии выдержать несколько недель фармакологических испытаний и нуждаются в срочном внимании со стороны нейрохирургов;
- баклофен или ламотриджин могут быть предложены в качестве вспомогательных средств лицам, устойчивым к карбамазепину или окскарбазепину, особенно если пациент отказывается от оперативного вмешательства. Баклофен и ламотриджин имеют уровень доказательности С;
- больных ТН следует обучить адаптировать дозирование препаратов к частоте приступов, поскольку ТН, как правило, длится пожизненно с чередующимися периодами частичной или полной ремиссии и рецидивов.

Нейропатическая боль при онкологических заболеваниях. В неконтролируемом клиническом исследовании (А. Saraceni и соавт., 1999) 22 пациентам с онкопатологией, которые лишь частично отвечали на терапию опиатами, дополнительно к этим препаратам назначали габапентин. В результате выраженность жгучей боли уменьшилась в среднем с 5,1 до 2 баллов, а частота эпизодов стреляющей боли – с 7,2 до 2,2 балла в сутки. У 7 из 9 пациентов исчезла аллодиния. Хотя в исследовании не учитывались дозы принимаемых опиатов и другие назначения, его результаты выглядят обнадеживающими для онкологических пациентов с резистентной нейропатической болью.

Другие случаи применения габапентина. В

литературе найдены сообщения об отдельных клинических случаях, когда прием габапентина способствовал облегчению боли при рефлекторной симпатической дистрофии (G.A. Mellick, 1997), эритромелалгии (T. McGraw, 1997), идиопатической невралгии тройничного нерва (T.C. Sist, 1997), периферической нейропатии (T.C. Sist, 1997; M. McCafferey, 1998), нейропатии после торакотомии (T. McGraw, 1999), а также при центральных болевых синдромах (M.D. Merren, 1998; T.J. Ness, 1998), синдроме Гийена-Барре (острый первичный идиопатический полирадикулоневрит) (A. Khatrri, 1997) и миалгиях у онкологических больных, получающих химиотерапию таксанами (van H. Deventer, 1999). По данным этих публикаций, габапентин наиболее эффективно облегчал нейропатическую боль режущего и жгучего характера.

К настоящему времени проведен ряд клинических исследований эффективности габапентина при боли в спине. Так, H. Hansen [13] в открытом исследовании, включавшем 80 пациентов с болью в спине, отметил при назначении габапентина в дозе от 900 до 2400 мг в сутки уменьшение болевого синдрома в среднем на 46%. J. Rosenberg и соавт. также установили положительное влияние габапентина на невропатические болевые синдромы. По данным M. Saracoglu и соавт., габапентин был полезен у пациентов с болями в спине, сохраняющимися после операционного лечения, обеспечивая стойкое ослабление болевого синдрома. Но G. McClean в плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 62 пациента с люмбоишиалгией, отметив на фоне приема габапентина в дозе до 1200 мг в сутки в течение 6 нед. уменьшение иррадиации боли в ногу и боли при движении, не установил ослабления боли в пояснице, улучшения подвижности или снижения потребности в анальгетиках. K. Yildirim и соавт. [15] в 2-месячном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 50 пациентов с хронической радикулопатией, показали, что прием габапентина в дозе 900-3600 мг в сутки способствует уменьшению интенсивности и иррадиации боли, ограничения сгибания и нарушений чувствительности. Таким образом, результаты K. Yildirim и соавт. (2003) наиболее близки к полученным нами данным.

Доказано, что опросники для выявления невропатической боли следует рассматривать лишь как скрининговый инструмент, и при недостаточной специфичности они не могут считаться методом окончательной диагностики невропатической боли, которая, в соответствии с современными, более строгими критериями, требует клинического и/или инструментального подтверждения поражения невралжных структур, в данном случае — спинномозговых корешков или ганглиев (например, снижение болевой, температурной, особенно холодовой, тактильной или вибраци-

онной чувствительности в соответствующем дерматоме либо электрофизиологических признаков вовлечения корешка) [15].

На сегодняшний день в Украине появился препарат Медитан® с действующим веществом габапентин производства ПАО «Фармак», который представляет собой структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и относится к антиэпилептическим препаратам. В опытах на животных препарат усиливает синтез ГАМК, оказывает модулирующее действие на NMDA-рецепторы, блокирует субъединицу $\alpha 2\delta$ кальциевых каналов, снижает высвобождение моноаминов, уменьшает синтез и транспорт глутамата, способствует уменьшению частоты потенциалов действия периферических нервов [16]. Вероятно, сочетание вышеуказанных механизмов действия обеспечивает высокую терапевтическую эффективность габапентина при различных формах невропатического болевого синдрома.

Медитан® хорошо переносится и крайне редко вызывает побочные реакции (в основном легкое головокружение и сонливость). Признаков серьезного взаимодействия габапентина с другими средствами не зарегистрировано. Однако следует воздержаться от его применения в сочетании с алкоголем, транквилизаторами, антигистаминными препаратами, барбитуратами, антиконвульсантами, снотворными, миорелаксантами, наркотиками. Сочетание габапентина с лидокаином или антидепрессантами усиливает его эффект. Концентрация Медитана в плазме достигает пика через 2–3 ч после приема. Интервал дозирования не должен превышать 12 часов. Биодоступность составляет 60%. Прием пищи не влияет на фармакокинетику габапентина. Антациды снижают концентрацию габапентина в крови, поэтому его рекомендуется принимать не ранее чем через 2 часа после приема антацидов. Препарат выводится преимущественно почками и не метаболизируется в печени. При нарушении функции почек дозу Медитана подбирают с учетом клиренса креатинина. У пожилых людей выведение его из организма замедляется, поэтому доза должна быть снижена. Известно, что габапентин выводится с грудным молоком, однако влияние его на организм ребенка не изучено. Сведений о тератогенности препарата нет. Чаще всего суточная терапевтическая доза Медитана составляет 1800-3600 мг/сут. Медитан® обладает высокой эффективностью и оптимальным соотношением «качество/стоимость», что крайне важно для наших пациентов. Препарат хорошо переносится и имеет минимум побочных эффектов. Медитан® эффективен не только в максимальных, но также и в среднетерапевтических дозах. Препарат Медитан® обладает высоким потенциалом для коррекции невропатической боли.

Выводы

Сегодня доказано, что габапентин проявляет себя как эффективное средство для облегчения нейропатической боли, связанной с диабетической нейропатией, постгерпетической невралгией,

болевым полинейропатией, состояниями, связанными с периферическим невропатическим болевым синдромом, в том числе тригеминальной невралгией и центральным болевым синдромом.

Литература

1. Болевые синдромы в неврологической практике // Под ред. Вейна А.М. - М.: МЕДпресс-информ, 2001; 116.
2. Attal N., Cruccu G., Haanpää M., Hansson P., Jensen T.S., Nurmikko T., Sampaio C., Sindrup S., Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006, 13:1153–1169.
3. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., Boureau F., Brochet B., Bruxelle J., Cunin G., Fermanian J., Ginies P., Grun-Overdyking A., Jafari-Schlupe H., Lanteri-Minet M., Laurent B., Mick G., Serrie A., Valade D., Vicaute E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar; 114(1-2):29-36.
4. Gilron I., Bailey J.M., Tu D., Holden R.R., Weaver D.F., Houlden R.L. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005 Mar 31; 352(13):1324-1334.
5. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. Москва: «Боргес», 2007; 198.
6. Хабиров Ф.А. Руководство по клинической неврологии позвоночника. Казань, 2006; 201.
7. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J., Jensen T.S., Sindrup S.H. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005 Dec 5; 118(3):289-305.
8. Wiffen P., McQuay H., Edwards J. et al. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2005a; 20: CD005452.
9. Wiffen P., Collins S., McQuay H. et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2005c; 20: CD001133.
10. Baron R., Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. *Orthopade.*, 2004 May; 33(5):568-575.
11. Birklein F. Mechanism-based treatment principles of neuropathic pain. *Fortschr Neurol Psychiatr.*, 2002 Feb; 70(2):88-94.
12. Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2009 Jun; 13(3):185-190.
13. Hansson P., Fields H., Hill R., Marchettini P. eds. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management*. Vol. 21. Seattle, WA: IASP Press; 2001: 151-167.
14. Junker U., Brunnmüller U. Efficacy and tolerability of gabapentin in the treatment of patients with neuropathic pain. Results of an observational study involving 5620 patients. *MMW Fortschr Med.*, 2003; 145:37.
15. Wiffen P.J., Collins S. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain (Review). *The Cochrane Collaboration*, 2008; 1-35.
16. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management* / Ed. by P. Hansson, H. Fields, R. Hill, P. Marchettini. Seattle, WA: IASP Press, 2001; 151-167.

GABAPENTIN: WHY THE RANGE OF THE DRUG USE CAUSES SO MUCH DISCUSSION IN CLINICAL PRACTICE?

N.K. Murashko

Summary

Over the last few years, the treatment of neuropathic pain syndrome (NPS) by using pharmacological agents causes positive changes only in half of patients. In this regard, the most interest is the wide range of use of the drug gabapentin in clinical practice, i.e. relevance of its use for the relief of neuropathic pain of various origins. It is proved, that gabapentin manifests itself as an effective tool to facilitate neuropathic pain associated with diabetic neuropathy, post-herpetic neuralgia, painful polyneuropathy, conditions associated with peripheral neuropathic pain, including trigeminal neuralgia and central pain syndrome.

Keywords: neuropathic pain, pharmacology, gabapentin (Meditan®).