

GABAPENTIN (NEURONTIN®) V LÉČBĚ NEUROPATICKÉ BOLESTI RŮZNÉ ETIOLOGIE

MUDr. Radim Mazanec¹, MUDr. Jiří Mastík², prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.³

¹Neurologická klinika dospělých, 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³Anesteziologicko-resuscitační klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

V otevřené klinické studii autoři hodnotili efekt léčby gabapentinem (Neurontinem) na neuropatickou bolest (NB) různé etiologie. Do studie bylo zařazeno ve třech centrech 60 pacientů – 28 mužů a 32 žen. Dosažené dávky gabapentinu byly v rozmezí 900–2 400 mg/den. Hodnocení efektu léčby probíhalo ve dvou obdobích 0.–14. a 0.–90. den léčby. Základním hodnoceným parametrem bylo průměrné denní skóre bolesti (mean daily pain score). Další hodnocené parametry neuropatické bolesti byly: hyperalgezie, alodynie a parestezie. Dle numerické škály bolesti (VAS) udávalo zlepšení po léčbě 47 (87 %), nezlepšeno 5 (9 %) a zhoršeno 2 (4 %) pacientů. Statisticky významné zlepšení již v 1. období (0.–14. den) bylo průkazné pro intenzitu NB a parestezie. Pro ostatní modalitu NB bylo statisticky významné zlepšení pouze ve 2. období (0.–90. den). Nežádoucí účinky během 90denní léčby udávalo 14 pacientů (25 %), z výsledného hodnocení jsme vyřadili šest pacientů. Studie potvrdila pozitivní efekt gabapentinu na NB, bez ohledu na etiologii bolestivého syndromu a dobrý bezpečnostní profil gabapentinu v obvyklém dávkování.

Klíčová slova: neuropatická bolest, gabapentin, hyperalgezie, alodynie, numerická škála bolesti.

Úvod

Neuropatickou bolestí trpí přibližně 1 % populace (8). V odborných ambulancích léčby bolesti je neuropatická bolest přítomna u 25 % nemocných a její incidence stoupá až na 50 % u osob starších 70 let (6). Neuropatická bolest (NB) vzniká bez periferní nociceptorové stimulace a její příčinou je funkční nebo strukturální léze v periferním nebo centrálním nervovém systému (7). Kromě somatického poškození způsobuje zhoršení kvality života dlouhodobou psychickou traumatizací a často zhoršeným sociálním standardem. Nejčastější příčinou NB bývají např. léze nebo traumata periferních nebo hlavových nervů, metabolické poruchy (diabetická neuropatie), záněty (postherpetická neuralgie, HIV), tlak okolní tkáně (neoplazie), infarkty mozku, roztroušená skleróza, nebo se jedná o NB idiopatické. Klinické symptomy typické pro neuropatickou bolest zahrnují páliovou palčivou bolest, trvalou, kolísavou nebo vystřelující, hyperalgezie a alodynii (8).

Patofyziologie neuropatické bolesti je složitý proces, který není zcela objasněn. Podílí se na něm jak struktury a děje v periferním nervu (hlavně vlákna Aδ a C, efapse, ektopické generátory impulzů), tak centrální mechanismy (míšní i cerebrální). V periferním nervovém systému hrají rozhodující roli Na⁺ kanály a α-adrenergní receptory, které vedou k *periferní senzitivizaci* – *primární hyperalgezii*. V CNS hraje důležitou roli neuroplastická reorganizace a změna receptivních polí pro bolest v zadních rožích míšních – *centrální senzitivizace* – *sekundární hyperalgezie*.

Z neurotransmiterů hrají klíčovou roli glutamát, substance P, calcitonin gene related peptide (CGRP), γ-aminomáselná kyselina (GABA) a neurokinin A, které aktivují AMPA a NMDA receptory. Aktivace těchto receptorů spouští kaskádu dějů (s významnou rolí Ca²⁺ iontů), která ve svém důsledku působí zvýšení odpovědi nociceptivního systému na podněty a vede k centrální senzitivizaci.

Mechanismus účinku gabapentinu u neuropatické bolesti

Gabapentin (GBP-1-(aminometyl)cyklohexanoctová kyselina) je strukturálně podobný neurotransmiteru – kyselině γ-aminomáselné. Přesný mechanismus účinku GBP u neuropatické bolesti není znám. Chybí důkaz o jeho vazbě na GABA receptory i o vlivu na přeměnu GABA. Za rozhodující se považuje jeho vazba na α2δ podjednotku napěťově závislých kalciových kanálů (2, 8). Z dalších účinků GBP se nejčastěji zmiňuje inhibice syntézy glutamátu, inhibice uvolnění excitačních neurotransmiterů (noradrenalin a dopamin – NA, DA), zvýšení koncentrace a syntézy GABA, zvýšení hladiny serotoninu a kompetice s membránovým přenosem L-aminokyselin.

Velmi výhodný je bezpečnostní profil GBP, dobrá biologická dostupnost – rychle se vstřebává z gastrointestinálního traktu, jen minimálně se váže na plazmatické proteiny, neovlivňuje transaminázy v játrech a vylučuje se výhradně ledvinami (5, 9). Účinek léčby GBP u neuropatické bolesti byl poprvé popsán

v r. 1995 Rosnerem a Staceyem (11, 15) a na experimentálních modelech Bennettem a Shimoyamou (3, 14). Další klinické studie věnované léčbě neuropatické bolesti GBP publikoval u bolestivé diabetické neuropatie Backonja (1), u postherpetické neuralgie Rice a Rowbotham (10, 12) a u neuropatických bolestí různé etiologie Serpell (13).

Metodika

Po dobu třech měsíců jsme prospektivně sledovali efekt gabapentinu na třech pracovištích zabývajících se léčbou bolestivých stavů – na ambulanci Neurologické kliniky dospělých 2. LF UK v Motole, ambulanci Neurologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně a na Centru pro léčbu bolesti při ARK LF MU a FN u sv. Anny v Brně. Sledování probíhalo od 1. 3. 2003 do 31. 10. 2003. Charakteristiku souboru před zahájením léčby GBP ukazuje tabulka 1.

Do sledování byli zařazeni pacienti s neuropatickou bolestí různé etiologie (tabulka 2) s minimálním denním skóre bolesti dle numerické škály (VAS) > 4. Podmínkou účasti ve studii byl podpis informovaného souhlasu.

Hodnocení neuropatické bolesti

Neuropatickou bolest jsme hodnotili podle několika parametrů (viz níže) (0 – žádná bolest, 10 – největší představitelná bolest) vždy bezprostředně před zahájením léčby (počátek studie, den 0), po 14 dnech a 90 dnech léčby.

Pacienti s chronickou medikací (antikonvulziva – carbamazepin CBZ, clonazepam CZP, tricyklická antidepresiva TCA – ami-

Tabulka 1. Demografická charakteristika souboru pacientů před zahájením léčby

Gabapentin	n = 60
muži, n (%)	28 (47)
ženy, n (%)	32 (53)
věk – medián, roky (rozmezí)	58 (25–77)
průměr trvání bolestivého syndromu, měsíce (rozmezí)	40 (2 – více než 100)
současná analgetická medikace n (%) (CBZ, CZP, TCA, NSA, paracetamol)	37 (62)
CBZ – carbamazepin, CZP – clonazepam, TCA – tricyklická antidepresiva, NSA – nesteroidní antirevmatika	

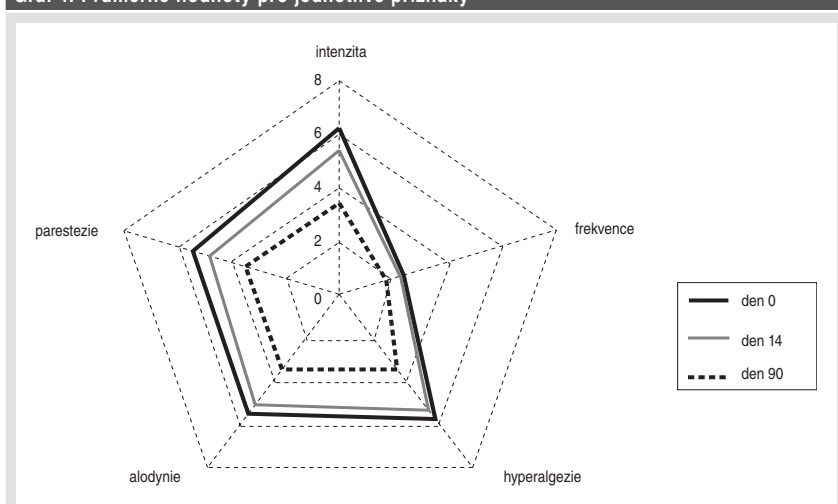
Tabulka 2. Charakteristika souboru pacientů dle druhu neuropatické bolesti

Syndrom neuropatické bolesti	Počet pacientů n = 60 (%)
diabetická neuropatie	12 (20)
bolestivá neuropatie jiné etiologie	15 (25)
léze periferních nervů (SKT)	9 (15)
LS + CB syndromy	8 (13)
bolesti v obličeji (neuralgie trigeminu)	8 (13)
postherpetická neuralgie	3 (5)
KRBS	3 (5)
centrální bolest (CMP)	2 (3)

SKT – syndrom karpálního tunelu, KRBS – komplexní regionální bolestivý syndrom, LS – lumbosakrální syndrom, CB – cervikobrachální syndrom, CMP – cévní mozková příhoda

Tabulka 3. Hodnocení léčby bolesti GBP dle numerické škály (0.–14.–90. den)

Zlepšeno n = počet (%)	Nezlepšeno (%)	Zhoršeno (%)
47 (87)	5 (9)	2 (4)

Graf 1. Průměrné hodnoty pro jednotlivé příznaky

triptylin) pokračovali v této medikaci dále, jako rescue medikace byl povolen paracetamol v dávce do 1 000 mg/den.

Nasazení GBP bylo prováděno individuálně dle rozhodnutí lékaře (pomalá, střední nebo rychlá titrace, tj. nejpозději během tří dnů dosaženo dávky 900 mg/den).

Sledované parametry neuropatické bolesti

Průměrné denní skóre bolesti (mean daily pain score) – 2 parametry:

intenzita bolesti: dle numerické škály (0 – žádná bolest, 10 – největší představitelná bolest)

frekvence bolesti: 0 – žádná, 1 – zřídka, 2 – často, 3 – trvale.

Hyperalgezie: dle numerické škály (0 – 10)

Alodynie: dle numerické škály (0 – 10)

Parestezie: dle numerické škály (0 – 10)

Bezpečnostní profil léčby: nežádoucí účinky: 0 – žádné, 1 – přítomny

Subjektivní hodnocení: 0 – nezlepšen, 1 – zlepšen.

Hodnocení prováděl pacient samostatně nebo při konzultaci s lékařem po 1., 2., 4. a 12. týdnu léčby. Do statistického hodnocení byl zahrnut 2. a 12. týden léčby ve vztahu k situaci bezprostředně před zahájením léčby.

Výsledky

Ze studie odstoupilo pro nežádoucí účinky 6 pacientů, tj. výsledné statistické hodnocení

zahrnuje 54 pacientů. Během léčby kolísaly minimální a maximální dosažené denní dávky GBP v rozmezí 900–2 400 mg.

Statistické hodnocení bylo provedeno párovým t-testem pro intenzitu bolesti, hyperalgezie, alodynie a parestezie. Pro statistické hodnocení frekvence bolesti (nesplňuje předpoklad Gaussova rozložení) byl použit Wilcoxonův test. Pro hodnocení výsledné statistické významnosti byla použita Bonferroniho korekce.

Statistické hodnocení základních parametrů NB (průměrné hodnoty)

Intenzita NB byla hodnocena u 54 pacientů s průměrným hodnocením dle numerické škály na počátku studie 6,2 (SD 1,6), 14. den 5,4 (SD 2,0) a 90. den 3,5 (SD 2,0) – rozdíly v obou obdobích byly statisticky významné na 0,1 % hladině významnosti.

Frekvence NB byla hodnocena u 54 pacientů dle čtyřstupňové škály s průměrným hodnocením na počátku studie 2,3 (SD 0,7), 14. den 2,2 (SD 0,7) a 90. den 1,7 (SD 2,0) – rozdíly byly statisticky významné na 5 % hladině významnosti pouze v hodnoceném období mezi 0.–90. dnem.

Hyperalgezie se vyskytly a byly hodnoceny u 22 pacientů dle numerické škály s průměrným hodnocením na počátku studie 5,7 (SD 1,9), 14. den 5,3 (SD 1,8) a 90. den 3,4 (SD 1,5) – rozdíly byly statisticky významné na 0,1% hladině významnosti pouze v hodnoceném období mezi 0.–90. dnem.

Alodynie se vyskytly a byly hodnoceny u 24 pacientů dle numerické škály s průměrným hodnocením na počátku studie 5,5 (SD 1,9), 14. den 4,9 (SD 2,1) a 90. den 3,4 (SD 1,8) – rozdíly byly statisticky významné na 1 % hladině významnosti pouze v hodnoceném období mezi 0.–90. dnem.

Parestezie byly hodnoceny u 33 pacientů dle VAS s průměrným hodnocením na počátku studie 5,5 (SD 1,6), 14. den 4,8 (SD 1,8) a 90. den 3,5 (SD 1,9) – rozdíly v obou sledovaných obdobích byly statisticky významné na 0,1 % hladině významnosti.

Nežádoucí účinky léčby (somnolence, vertigo, instabilita, nauzea) během 90denní léčby udávalo 14 pacientů, tj. 25 % pacientů. Z celkového počtu 60 pacientů na počátku léčby přerušilo studii 6 pacientů tj. 10 % pro intoleranci gabapentinu (výrazná somnolence, silná nauzea a vertigo).

Subjektivně pozitivní efekt devadesátidenní léčby udávalo 51 pacientů tj. 93 %.

Diskuze

Moderní léčba neuropatické bolesti gabapentinem byla ověřena v polovině 90. let kli-

níckými studiemi, které byly založeny na jedné etiologii bolestivého syndromu. Dobrý léčebný efekt a bezpečnostní profil GBP u bolestivé diabetické neuropatie (1, 2 nebo postherpetické neuralgie (10, 12) byl opakovaně ověřen v několika dvojité slepých, placebem kontrolovaných randomizovaných klinických studiích. Naše studie byla koncipovaná jako otevřená, ale její vstupní kritéria byla založena podobně jako studie (13) na neuropatických symptomech. To umožnilo zařadit do studie pacienty s různou etiologií NB a porovnat efekt léčby u různých nozologických jednotek. Základním výstupem naší studie je zjištění, že zlepšení po léčbě GBP udává 87 % pacientů, 9 % je nezlepšeno a 4 % jsou zhoršena. K obdobnému závěru došli v roce 2000 spoluautoři této studie (16). Vliv léčby GBP byl pozitivní a statisticky významný již v prvních 14 dnech na intenzitu NB a parastestezie. Na frekvenci NB a další modalit NB – hyperalgezií a alodynii byl pozitivní a statisticky významný efekt terapie během dalších 10 týdnů. Pozitivní vliv GBP na intenzitu NB již během prvních 10 dnů po zahájení terapie, tedy ještě před dosažením maximální dávky, byl potvrzen i v dalších studiích (1, 10, 13). Neprokázal se významnější léčebný efekt u jednoho bolestivého syndromu oproti jinému. Toto zjištění je v souladu s literaturou (13). Minimální dávka podávaného GBP byla 900 mg/den (77 %) a byla dosahována během tří dnů při středně rychlé titraci. Maximální dávka byla v rozmezí 1 200–1 800 mg/den (55 %). Pouze u třech pacientů byla dosažena dávka 2 400 mg/den. Tyto dávky jsou nižší než udává Rice a kol. (10) – 1 800–2 400 mg/den nebo Backonja a kol. (1) – až 3 600 mg/den a Rowbotham a kol. (12) – až 3 600 mg/den. Pozitivní efekt GBP na hlavní neuropatické symptomy představuje sice základní, ale jen dílčí informaci. Je nutné připomenout příznivé ovlivnění kvality spánku, emočního ladění (depresí)

a kvality života. V naší studii tento obecně pozitivní vliv GBP dokládá subjektivní hodnocení léčby pacientem (93 % hodnotí léčbu pozitivně – zlepšení) a ochotou pokračovat v terapii (je ochotno 78 %). Bezpečnostní profil terapie jsme hodnotili pouze výskytem nežádoucích účinků a ukončením studie pro nežádoucí účinky. V naší studii jsme během 1 týdne vyřadili 6 pacientů (10 %) pro intolerance GBP. V dalších 90 dnech léčby se nežádoucí účinky objevily u 14 (25 %) pacientů, což je poněkud více než udávají jiné studie (např. Rice a kol. – 13 %), které dosahovaly vyšších dávek. Vysoké dávky GBP byly dobře tolerované také v dalších studiích – např. Backonja a kol. udává, že 67 % pacientů tolerovalo dobře dávku 3 600 mg/den. V souladu s literaturou (1, 10, 12, 13) se nejčastěji

vyskytovaly závratě (22 %) a somnolence (21 %). V porovnání s často užívaným TCA amitriptylinem je bezpečnostní profil GBP statisticky významně lepší. Potenciální výhodou GBP proti TCA je zjevně lepší snášenlivost, lepší bezpečnostní profil a chybění lékových interakcí (4).

Studie založená na léčbě jednotlivých symptomů neuropatické bolesti různé etiologie prokázala dobrý efekt monoterapie nebo kombinované terapie gabapentinem. Kvalitní farmakokinetický profil, rychlý nástup účinku a dobrá bezpečnostní charakteristika činí z GBP moderní preparát v léčbě neuropatické bolesti. Dosavadní klinické zkušenosti učinily z gabapentinu lék první volby v léčbě NB. Preparát se stal výchozím článkem pro další moderní přípravky v léčbě NB (pregabalin).

Literatura

1. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA*, 1998; 280: 1831–1836.
2. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin Dosing for Neuropathic Pain: Evidence from Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Clinical Therapeutics*, 2003; 25/1: 81–104.
3. Bennet GJ. Neuropathic pain: New insight, new interventions. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1998; 33: 95–114.
4. Dallochio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolì S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: An open-label pilot study. *Journal of Pain and Symptom Management*, October 2000; 20: 280–285.
5. Gidal BE, Radulovic LL, Krater S, et al. Inter- and intra-subject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. *Epilepsy Res*. 2000; 40: 123–127.
6. Kozák J. Neuropatická bolest – téma těchto dnů. *Medicina* 10/2001, ročník VIII, 16–18.
7. MacFarlane BV, Wright A, O'Callaghan J, Benson HAE. Chronic neuropathic pain and its control by drugs. *Pharmacol Ther* 1997; 75: 1–19.
8. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 359–371.
9. Perucca E. The clinical pharmacokinetics of the new antiepileptic drug. *Epilepsia*, 1999; 40(Suppl 9): S7–S13.
10. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: A randomized, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215–224.
11. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain*. 1996; 12: 56–58.
12. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *JAMA*, 1998; 280: 1837–1842.
13. Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557–566.
14. Shimoyama N, Shimoyama M, Davis AM, et al. Spinal gabapentin is anticonceptive in the rat formalin test. *Neurosci Lett*. 1997; 222: 65–67.
15. Stacey BR, Tipton KD, Owen GT, et al. Gabapentin and neuropathic pain states: A case series report. *Reg Anesth*. 1996; 21(Suppl): 65.
16. Ševčík P, Mastík J, Kvapilová H. Gabapentin v léčbě neuropatických bolestí. *Bolest*, 2000; 3: 203–207.