

Р.В. Свістільнік

*Старокосянтинівський
військовий госпіталь,
м. Старокосянтинів,
Хмельницька обл.*

ВИКОРИСТАННЯ ГАБАПЕНТИНУ (МЕДІТАНУ) В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ НЕВРОЛОГА З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Резюме

В оглядовій статті підсумовуються можливості використання антиконвульсанту габапентину (Медітану) в клінічній практиці при різноманітних захворюваннях як центральної, так і периферичної нервової системи з позиції доказової медицини та останніх рекомендацій Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS), Британського Національного інституту здоров'я і клінічної кваліфікації (NICE), Американської академії неврології (AAN) і окремих провідних асоціацій і товариств.

Ключові слова

Габапентин, Медітан®, біль, фармакотерапія.

Близько 20 років у клінічній практиці використовується антиконвульсант габапентин, який створювався, як структурний аналог гальмівного нейромедіатора γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) [2, 16, 25].

У 1994 році габапентин був ліцензований в якості додаткової терапії для лікування парціальних нападів епілепсії. Після використання габапентину більш ніж у 8,7 млн пацієнтів, було визначено його досить низьку токсичність і відсутність тяжких побічних дій, що стало поштовхом до вивчення його дії на невропатичний біль [25]. У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях було показано його ефективність при невропатичному болю, що в подальшому спонукало до більш широкого використання препарату [25].

Габапентин мав також сприятливий профіль безпечності з мінімальним ризиком взаємодії з іншими лікарськими засобами, відсутністю впливу на ферменти печінки CYP₄₅₀, що визначило його як засіб вибору для лікування невропатичного болю. Найбільш частими побічними діями засобу були головокружіння (23,9%), сонливість (27,4%), атаксія (7,1%) і периферичні набряки (9,7%). Габапентин практично не метаболізується в печінці, а головним чином екскретується нирками, що повинно враховуватися у хворих із патологією нирок, оскільки ризик побічних дій препарату в них може зростати [2, 21, 26].

Особливості препарату надавали йому певні переваги над іншими антиконвульсантами. Так, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, примідон,

є потужними активаторами печінкових ферментів, а вальпроєва кислота потужним інгібітором цитохромів печінки, що може впливати на метаболізм інших засобів і призводити до посилення їх токсичності та взаємодії. Окрім того, вони є гепатотоксичними засобами й можуть сприяти аномаліям розвитку плоду у вагітних жінок, які їх використовують. У той же час, гепатотоксичної та ембріотоксичної дії габапентину виявлено не було [20].

Точний механізм дії габапентину на збудливість нейронів до кінця не визначений. Основними місцями дії габапентину є дорзальний ріг спинного мозку, голубувата пляма (Locus coeruleus) стовбура мозку та корінцевий дорзальний ганглії (рис.) [21].

Підгрупа $\alpha_2\delta$ -кальцієвих каналів на корінцевих спинальних гангліях були визначені як основна молекулярна ціль габапентину [16, 21, 25].

Доведено, що він взаємодіє з $\alpha_2\delta$ -1 субодініціями підгруп потенціалзалежних кальцієвих каналів і гальмує входження іонів Ca^{2+} тим самим знижуючи вивільнення нейромедіаторів, які приймають участь у розвитку невропатичного болю, а саме: глутамату, субстанції P, пептиду пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP) з пресинаптичних терміналей, що призводить до зменшення збудливості ноціцептивних нейронів спинного мозку [2, 21, 25]. Також, було доведено, що габапентин не тільки зменшує вивільнення субстанції P, але й зменшує її утворення, викликану активацією нуклеарного фактора- κB (NF- κB) та прозапальними цитокінами, тим самим призводить до зменшення больового синдрому за рахунок пригнічення запального процесу [21].

Окрім пригнічення вивільнення глутамату

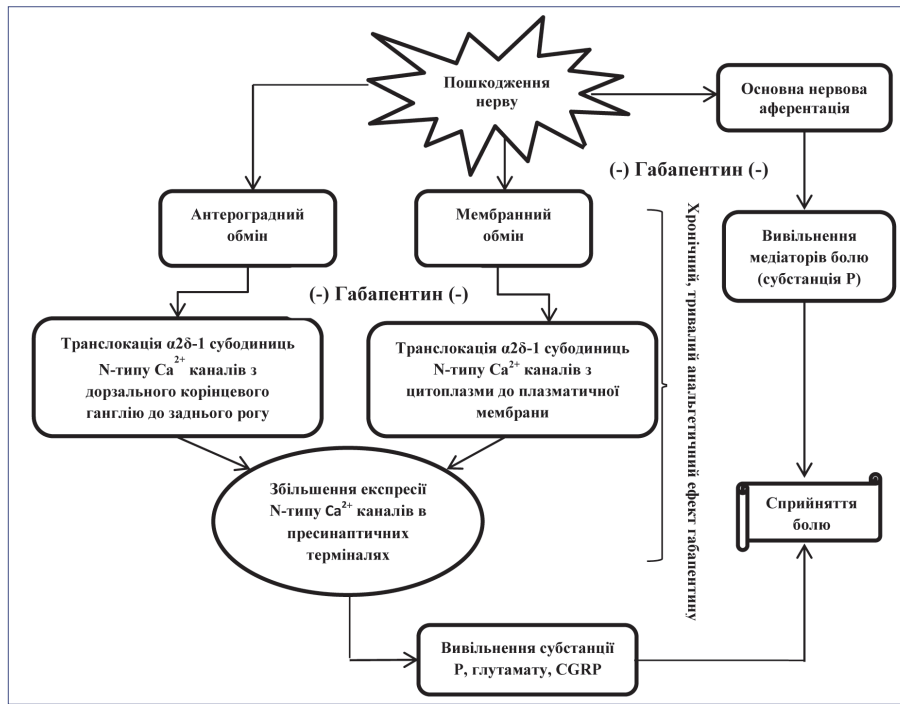


Рис. Механізми знеболювальної дії габапентину [21]

в корінцевих спинальних гангліях, габапентин призводить до модуляції активності його NMDA-рецепторів, знижуючи активність K^+ каналів [2, 25]. Також було виявлено, що габапентин здатний частково пригнічувати потоки іонів Ca^{2+} активованими NMDA-рецепторами в гіпокампальних нейронах CA1, зменшуючи ступінь нейронального пошкодження викликаними механізмами ексайтотоксичності [31].

Ще одним механізмом дії габапентину, як вважається, може бути пригнічення антероградного аксоплазматичного транспорту $\alpha_2\delta-1$ підгруп від корінцевих спинальних гангліїв до основних провідних терміналів нервів в дорзальному розі спинного мозку, тим самим нормалізуючи в ньому вміст білка $\alpha_2\delta-1$. Такий механізм дії може мати антиалодинічний ефект [21].

Виникнення больового синдрому внаслідок неаврального пошкодження також пов'язане з надмірною експресією протеїн кінази C (Protein kinase C) в спинному мозку, яка має причетність до ноціцептивної нейропластичності. Виявлено, що габапентин пригнічує надмірну експресію протеїн кінази C у процесі лікування, що може додатково мати знеболювальний ефект [21].

Знеболювальний ефект габапентину може також реалізуватися через механізми периферичного больового синдрому, діючи на супраспинальному рівні, стимулюючи низхідне гальмування на дорзальні нейрони спинного мозку. Периферичне неавральне пошкодження призводить до зміни в пластичності ГАМК-ергічних нейронів у голубуватій плямі (locus coeruleus) стовбура головного мозку (збільшуючи вивільнення ГАМК) і в

дорзальному розі спинного мозку (зменшуючи вивільнення ГАМК). Габапентин вибірково зменшує пресинаптичне вивільнення ГАМК у голубуватій плямі, що призводить до збільшеного виділення норадреналіну, який гальмує больову нейротрансмісію в спинному мозку через активацію α_2 -адренорецепторів [21].

Важливим є також факт, що габапентин не взаємодіє з ГАМК-A і ГАМК-B рецепторами, також гліциновими, адренергічними й холінергічними рецепторами. Пікова концентрація габапентину досягається через 2-3 години після прийому, а період напіввиведення складає 5-7 годин, тому інтервал між прийомами засобу не

повинен перевищувати 12 годин. Вживання їжі не впливає на фармакокінетику препарату, його біодоступність складає 60%. Габапентин досить легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр [2].

Таким чином, враховуючи особливості препарату, габапентин зайняв одне з важливих місць у лікуванні значної кількості неврологічної патології, як ЦНС так і периферичної нервової системи, що було показано в численних дослідженнях.

Невропатичний біль. Міжнародна асоціація дослідження болю (IASP, 2011) визначає невропатичний біль як біль, викликаний ураженням або хворобою соматосенсорної нервової системи і який спостерігається у 7-8% європейського населення [9, 28].

Центральний невропатичний біль – біль, викликаний ураженням центральної соматосенсорної нервової системи, а периферичний невропатичний – біль, викликаний ураженням периферичної соматосенсорної нервової системи. Невропатичний біль може бути нестійким або постійним, самочинним або викликаним. Клінічно проявляється прострілами, відчуттям пробігання електричного струму, поколюванням, відчуттям печії і біганням мурашок (парестезії). Також може спостерігатися алодинія (біль, викликаний стимулом, який зазвичай не викликає біль), гіпералгезія (збільшена реакція на стимул, який є зазвичай не болючим), дизестезії (спотворене сприйняття подразників, коли тактильні або теплові стимули сприймаються хворим як больові чи холодіві) та ін. [2, 28].

Причинами пошкодження периферичної нервової системи, що викликають невропатичний біль можуть бути метаболічні порушення, травми, ін-

фекції, інтоксикації, механічне стиснення. Причинами центрального невропатичного болю можуть бути травми спинного і головного мозку, інсульти, множинний склероз, сирингомієлія тощо [2].

Патофізіологічною основою невропатичного болю є порушення, пов'язані з генерацією та проведенням ноціцептивного сигналу в нервових волокнах, а також процеси контролю збудливості ноціцептивних нейронів у структурах спинного і головного мозку. Порушення генерації імпульсів у периферичних нервах проявляється у вигляді ектопічної активності. Ці розряди виникають внаслідок збільшення кількості і зміни структури натрієвих каналів на мембрані нервових волокон. Розвиток нейрогенного больового синдрому супроводжується збільшенням збудливості і реактивності ноціцептивних нейронів у дорзальних рогах спинного мозку, у таламічних ядрах і соматосенсорній корі великих півкуль [2].

Лікування нейрогенних больових синдромів має певні труднощі й практично не піддається лікуванню звичайними анальгетиками та протизапальними засобами.

Серед засобів, які впливають на патогенетичні механізми нейрогенного больового синдрому є антиконвульсанти. Деякі антиконвульсанти поєднують у собі два і більше механізмів впливу на збудливість нейрональних мембран, забезпечуючи гальмування гіперактивних нейронів [2].

Одним із таких засобів є *габапентин*. Висока терапевтична ефективність *габапентину* була продемонстрована в рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях у хворих на діабетичну полінейропатію, постгерпетичну невралгію, тригемінальну невралгію, комплексному регіональному больовому синдромі, центральному больовому синдромі та ін.

Так, згідно з рекомендаціями Американської асоціації анестезіологів (American Society of Anesthesiologists) саме антиконвульсанти повинні використовуватися у хворих із невропатичним болем (**Рівень А**) [30]. Згідно з рекомендаціями Британського Національного інституту здоров'я і клінічної кваліфікації (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) трициклічний антидепресант амітриптилін, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН) дулоксетин, антиконвульсанти *габапентин* і прегабалін є препаратами початкового лікування невропатичного болю [28].

Діабетична полінейропатія. Діабетична сенсомоторна полінейропатія найбільш розповсюджена патологія ураження нервової системи при цукровому діабеті, яка значно впливає на якість життя хворих, погіршує перебіг основного захворювання і сприяє більшим економічним затратам в охороні здоров'я. Діабетична полінейропатія з больовим синдромом вражає 16% пацієнтів хво-

рих на цукровий діабет, у 39% вона важко піддається лікуванню [21].

За останніми рекомендаціями Європейської федерації неврологічних товариств (EFNS), амітриптилін (25-150 мг/добу), СІЗЗСН дулоксетин (30-60 мг/добу) і венлафаксин (37,5-150 мг/добу), антиконвульсанти *габапентин* (1200-3600 мг/добу) і прегабалін (150-600 мг/добу) є засобами першої лінії лікування больового синдрому при діабетичній полінейропатії (**Рівень А**) [9].

Однак, через значні ризики та побічні ефекти амітриптиліну і СІЗЗСН, *габапентин* є препаратом вибору в лікуванні хворих похилого віку з діабетичною полінейропатією, оскільки має добру переносимість і безпечність порівняно з іншими засобами. Рандомізоване сліпе плацебо-контрольоване дослідження довело, що монотерапія *габапентином* у дозі 900-3600 мг/добу протягом 8 неділей значно зменшувала больовий синдром і покращувала якість життя хворих на діабетичну полінейропатію порівняно з плацебо. В інших рандомізованих дослідженнях було показано однакову ефективність *габапентину* (900-2400 мг/добу) порівняно з амітриптиліном (25-90 мг/добу), однак переносимість *габапентину* була значно кращою ніж в амітриптиліну. Дослідження також виявили, що *габапентин* не тільки зменшує больовий синдром при діабетичній полінейропатії, але також покращує серцеву автономну функцію у хворих на цукровий діабет з ознаками кардіальної невропатії [21, 34].

Постгерпетична невралгія. Постгерпетична невралгія - хронічний больовий синдром у дерматомі ураженого нерва, що зберігається через 4-6 неділей після перенесеного оперізуючого лишая, викликаного вірусом герпесу (*Varicella zoster*) після зникнення герпетичного висипання й у 10-15% хворих може тривати протягом багатьох місяців і років [6, 18].

Основними механізмами, які лежать в основі постгерпетичної невралгії є центральна та периферична сенситизація. Периферична сенситизація виникає внаслідок неврального пошкодження вірусом, запальним процесом і набряком, після чого збільшується чутливість больових рецепторів. Збільшена збудливість і постійна імпульсація сенсорних провідних шляхів у спинному мозку та супраспинальних структур, залучених у ноціцепцію, формують феномен, відомий як центральна сенситизація. Біохімічні основи цього процесу до кінця ще не визначені [18, 22].

Біль при постгерпетичній невралгії має гострий стріляючий характер і супроводжується відчуттям печії в ураженому дерматомі. У деяких хворих спостерігається алодинія [18, 22].

Габапентин виявився досить ефективним засобом у лікуванні симптомів постгерпетичної невралгії, оскільки здатний впливати на більшість механізмів її виникнення, включаючи сенситизацію,

що було доказано в багатьох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях. *Габапентин* ефективно зменшує больовий синдром, покращує сон і якість життя хворих у дозі 1800-3600 мг/добу протягом 8 тижнів [21, 37]. У деяких дослідженнях було продемонстровано однакову ефективність *габапентину* в дозі 600 мг/добу порівняно з дозою 1200-2400 мг/добу [21]. Титрація дози повинна розпочинатися з 300-900 мг/добу з поступовим збільшенням до 3600 мг/добу, щоденно, або в триденний період залежно від переносимості препарату [6].

Таким чином, згідно з останніми рекомендаціями EFNS, *габапентин*, поряд із прегабаліном і трициклічними антидепресантами є препаратом першої лінії в лікуванні постгерпетичної невралгії (**Рівень А**) [9]. *Габапентин* також був дозволений Управлінням по контролю якості продуктів і ліків США (FDA), як засіб першої лінії в лікуванні постгерпетичної невралгії [18].

Невралгія трійчастого нерва. Невралгія трійчастого нерва (хвороба Фозергіля) – хронічне захворювання, яке проявляється раптовим коротким проколюючим або прострілюючим болем у ділянці обличчя в межах іннервації гілок трійчастого нерва. Розповсюдженість даної патології складає приблизно 1 на 25000 чоловік. Міжнародне товариство головного болю поділяє невралгію трійчастого нерва на класичну і симптоматичну [27, 32].

Основною причиною невралгії, як вважають, є демієлінізація корінця трійчастого нерва в ділянці його виходу зі стовбура головного мозку, що призводить до зміни експресії і напруги натрієвих каналів, що збільшує чутливість до больових подразників та сприяє генерації нервових імпульсів із розвитком картини невралгії. Іншою причиною невралгії трійчастого нерва може бути стиснення трійчастого нерва судиною [27, 33].

Зазвичай біль у 97% випадків є одностороннім і виникає в межах іннервації 2 та 3 гілки трійчастого нерва, лише в 5% випадків біль може локалізуватися в ділянці 1 гілки. Біль характеризується пароксизмами стріляючого болю по типу проходження електричного струму й може тривати до 2 хвилин. Пароксизм часто провокується чисткою зубів, голінням обличчя, вмиванням, прийманням їжі [33].

Оскільки причиною пароксизмів є збудження натрієвих каналів, препаратом вибору для лікування невралгії трійчастого нерва є карбамазепін (**Рівень А**). Однак, через незадовільну переносимість адекватних доз препарату, побічні ефекти, іноді відсутність ефекту, часто використовують препарати другої лінії [9].

Габапентин рекомендують використовувати як засіб другої лінії в лікуванні невралгії трійчастого нерва поряд із ламотриджином і баклофеном [21]. Ефективна доза підбирається залежно від ефективності й переносимості препарату. Зазвичай

розпочинають терапію з 300 мг на ніч у першу добу, далі 600 мг/добу на наступний день і 900 мг на третю добу розподілену на три прийоми. У подальшому доза може бути збільшена кожні 3 доби до 1800-3600 мг/добу залежно від ефективності й переносимості. Середня ефективна доза може складати 900 мг/добу, в деяких хворих ефективність визначається в значно менших дозах. У хворих похилого віку, які більш чутливі до побічної дії *габапентину*, рекомендується збільшувати дозу на 300 мг щонеділі, а починати лікування з дози 100 мг/добу. Серед побічних ефектів найбільш часто можуть спостерігатися сонливість, головкружіння, порушення координації, нудота. Однак вони зазвичай самостійно зникають протягом 10 днів від початку лікування [27, 33].

В одному з нещодавніх досліджень було показано більшу ефективність і значно кращу переносимість і безпечність *габапентину* в дозі 900 мг/добу порівняно з карбамазепіном у дозі 1200 мг/добу протягом 2 місяців у хворих на тригемінальну невралгію, що значно розширює можливості в лікуванні хворих на цю патологію [32].

Комплексний регіональний больовий синдром (КРБС) або синдром Зудека – це больовий синдром, який виникає після травми кінцівки й супроводжується тривалими вазомоторними, трофічними порушеннями та остеопорозом [7].

Визначають два типи КРБС: I тип, раніше відомий як рефлекторна симпатична дистрофія, виникає без очевидного пошкодження нерва, II тип, раніше відомий як каузалгія, виникає при фактичному пошкодженню нерва [7, 24].

У патогенезі КРБС важлива роль належить зміні активності симпатичної нервової системи або підвищенню чутливості периферичних тканин до впливу симпатичної нервової системи. Процеси дегенерації переважають над регенерацією, що призводить до розростання сполучної тканини, що додатково подразнює симпатичні нерви, й тим самим, створює порочне коло [7, 24].

Клінічно КРБС характеризується пекучим болем, сенсорними розладами (гіперпатією, алодінією), вазомоторними реакціями (зміна температури та кольору), набряком, моторно-трофічними змінами в кінцівці з розвитком остеопорозу. Больовий синдром має дифузний характер і не прив'язаний до певного дерматому [7, 34].

У лікуванні КРБС використовують різні групи препаратів, однак для лікування саме невропатичного больового синдрому та сенсорних порушень при КРБС найкраще себе зарекомендував *габапентин*, який тривалий час ефективно використовується при цій патології. Рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження показали ефективність *габапентину* в зменшенні больового синдрому при КРБС у дозі 900-2400 мг/добу протягом 2-6 місяців використання [24, 34]. Також при

використанні *габапентину* у хворих із важким больовим синдромом зменшувалась потреба й використовувались значно менші дози наркотичних анальгетиків [24].

Таким чином, згідно з рекомендаціями Міжнародної асоціації по вивченню болю (International Association for the Study of Pain) та Американської академії медицини болю (AAPM) *габапентин* є препаратом першої лінії при КРБС (**Рівень I**) [7].

Нейропатичний біль при інших патологіях. Монотерапія *габапентином* (300-1800 мг/добу) зменшувала невропатичний біль при полінейропатії, викликаної хіміотерапією у хворих на онкопатологію. У рандомізованому відкритому дослідженні комбінація *габапентину* з опіоїдними анальгетиками значно зменшувала больовий синдром у хворих на онкопатологію порівняно з хворими, які отримували лише опіоїдні анальгетики [21].

За останніми рекомендаціями EFNS, лише *габапентин* рекомендований для полегшення больового синдрому при полінейропатії у хворих на онкопатологію (**Рівень А**) [9].

Габапентин виявився ефективним в лікуванні больової полінейропатії у хворих на СНІД у дозі 2000-3600 мг/добу [9, 34].

Останні рекомендації EFNS рекомендують *габапентин*, як препарат першої лінії для лікування центрального невропатичного болю у хворих на множинний склероз, перенесений інсульт і при пошкодженні спинного мозку (**Рівень А**) [9].

Рухові порушення. *Есенційне тремтіння* – прогресуюче захворювання нервової системи, що характеризується головним чином кінетичним тремором рук і може супроводжуватися іншими моторними проявами (атаксією, тремором спокою тощо) і немоторними симптомами (когнітивними й особистісними розладами). Есенційне тремтіння досить суттєво впливає на повсякденну якість життя, включаючи письмо та вживання їжі. Пропранолол і примідон – найбільш ефективні засоби симптоматичного лікування есенційного тремтіння і рекомендовані FDA та ААН (**Рівень А**). Однак 30-50% хворих не відповідають на лікування цими засобами та не можуть їх використовувати через їх побічні дії. Тому часто використовують альтернативні засоби. При неможливості використовувати пропранолол чи примідон, ААН рекомендує використовувати *габапентин* у монотерапії, а також альпрозолам, атенолол і топірамаат як засоби вірогідно ефективні при есенційному тремтінні (**Рівень В**) [11].

Синдром неспокійних ніг – розлад, який характеризується неприємними відчуттями в нижніх кінцівках, що виникають у спокої (частіше в нічний час), спонукають хворого робити рухи ногами, які полегшують стан, що часто призводить до порушення сну. Нещодавно FDA схвалило препарат *габапентин* як засіб для лікування синдрому

неспокійних ніг. Ефективність *габапентину* була протестована в ході 12-тижневого клінічного дослідження, яке показало суттєве покращання стану хворих порівняно з плацебо [14].

Деменція. Поведінкові та психологічні симптоми часто спостерігаються у хворих на деменцію й нерідко призводять до погіршення повсякденної якості життя та труднощів у догляді за такими хворими. Нещодавнє дослідження показало ефективність *габапентину* в діапазоні доз 200-1200 мг/добу в лікуванні поведінкових і психологічних розладів у хворих на деменцію, як у комбінації з нейрорептиками так і в монотерапії [36].

Радиклопатії. Біль у попереку є однією з найбільш розповсюджених причин звернення за медичною допомогою, який значно погіршує працездатність та якість життя, а в деяких хворих може призводити до інвалідизації. Найбільш часто причинами болю в попереку є розвиток попереково-крижових радикулопатій, які виникають внаслідок дегенеративних змін у хребті, формування міжхребцевих кил дисків з ураженням нервових корінців. Досить часто такі зміни призводять до розвитку хронічного больового синдрому в попереку невропатичного характеру, який може тривати місяцями й практично не піддаватися лікуванню звичайними анальгетиками та нестероїдними протизапальними засобами. Тому найбільш часто для більш ефективного лікування такого болю використовують антидепресанти й антиконвульсанти. Оскільки амітриптилін не завжди добре переноситься та має багато побічних дій, препаратами вибору стають антиконвульсанти, а саме *габапентин* і прегабалін, які показали свою ефективність у лікуванні хронічного болю в спині [8].

Так, використання *габапентину* (починаючи з 300 мг/добу й поступово збільшуючи дозу до 1200-1800 мг/добу) у три прийоми протягом 8 тижнів у хворих на хронічні попереково-крижові радикулопатії з ураженням L₅-S₁ корінців і тривалим больовим синдромом призводило до достовірного (p<0,001) зменшення болю в спокої, іррадіюючого болю в кінцівки, покращення якості життя, зменшення показників інвалідності та депресії як під час лікування, так і після [17].

В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні у хворих із радикулопатією L₅-S₁ корінців, була показана ефективність *габапентину* в дозі 900-3600 мг/добу протягом 8 тижнів у лікуванні цієї патології порівняно з плацебо. У хворих із *габапентином* значно зменшувалась біль у спокої (p<0,001), покращувалися моторна й сенсорна функція (p<0,001), збільшувався обсяг активних рухів у попереку (p<0,001), зменшувались симптоми натягу (p<0,001) [38].

Американське товариство болю (American Pain Society) та клінічні практичні рекомендації Американської колегії терапевтів (American College of

Physicians) рекомендують також використання *габапентину* в лікуванні підгострого та хронічного болю в спині (**Рівень С**) [8].

Мігрень – ідіопатичне захворювання, яке проявляється нападами переважно одностороннього інтенсивного головного болю пульсуючого характеру, який посилюється при фізичному навантаженні та супроводжується вегетативними симптомами, такими як нудота, блювота, фотофобія й фонофобія [10].

При частоті нападів більше ніж 2 на місяць, які порушують якість життя й не знімаються антимигренозними засобами, рекомендовано профілактичне лікування. Антikonвульсанти використовуються в профілактичному лікуванні мігрені поряд з β -блокаторами і антидепресантами. За останніми рекомендаціями EFNS, вальпроєва кислота й топірамат є препаратами першого вибору для профілактики мігрені (**Рівень А**). Як альтернатива з інших антikonвульсантів, при непереносимості чи неефективності топірамату чи вальпроєвої кислоти, рекомендовано використовувати лише *габапентин* у дозі 1200-1600 мг/добу протягом 3 місяців (**Рівень С**). Інші антikonвульсанти були не ефективними або не мають доказової бази для використання при мігрені [10].

Ністагм та осцилопсія. Мимовільні або патологічні рухи очей викликають надмірне переміщення зображення на сітківці без наступного відповідного розвантаження зорового входу, що призводить до нечіткого бачення й до ілюзії руху навколишніх предметів – осцилопсії. Це призводить до просторової дезорієнтації, порушення поступального балансу та запаморочення.

Ністагм визначається як повторні, ритмічні й такі, що змінюють один одного за напрямком мимовільні рухи очей, швидка фаза яких ініціюється

повільним зміщенням очних яблук. Визначають фізіологічний і патологічний ністагм. Ністагм, як і осцилопсія може виникати при значній кількості патологій ЦНС, таких як мозочкові дегенерації, мальформація Арнольда-Киарі, множинний склероз тощо. *Габапентин* один із небагатьох засобів, у тому числі з антikonвульсантів (клоназепам, рідше карбамазепін), який здатен зменшувати прояви ністагму направленою вниз, дисоційованого вертикального ністагму, набутого маятниковподібного ністагму, вродженого ністагму, а також при осциляціях і рекомендований EFNS для їхнього лікування в дозі до 2400 мг/добу [35].

Таким чином, *габапентин* показав себе ефективним і безпечним засобом для лікування значної кількості патологій нервової системи з позиції доказової медицини. Деякою перешкодою для широкого використання засобу в Україні є його висока вартість. Тому, поява на фармацевтичному ринку генеричного вітчизняного препарату *габапентину* – **Медітан**[®] компанії «Фармак», що відрізняється значно меншою ціною, володіє високою ефективністю та має оптимальне відношення якість/ціна, робить його доступним для хворих.

Терапевтична добова доза **Медітану** при більшості патологій нервової системи складає 900-3600 мг/добу й може застосовуватися протягом декількох неділь відповідно до ефекту знеболення та можливими побічними діями. Засіб використовують тричі на добу за такою схемою: 1-ша доба 300 мг на ніч, 2-га – 300 мг двічі на добу, 3-тя доба 300 мг – тричі на добу. При епілепсії початкова добова доза може становити 900 мг/добу. У подальшому можливе збільшення дози на 300 мг кожні 3 доби до ефективної, тобто схема приблизно така: 1 тиждень – 900 мг/добу, 2-ий – 1800 мг/добу, 3-ій 2400 мг/добу, 4 тиждень – 3600 мг/добу.

Список використаної літератури

1. Маликова Л.А. Влияние леветирацетам на содержание медиаторных аминокислот в структурах мозга крыс при аудиогенном эпилептиформном припадке / Л.А. Маликова, И.Б. Федотова, П.М. Клодт // Психофармакол. Биол. Наркол. - 2008. - Т. 8, № 3-4. - С. 2448-2452.
2. Кукушкин М.Л. Неврогенная (невропатическая) боль / М.Л. Кукушкин // Лекарственный вестник. - 2006. - № 6. - С. 61-64.
3. American Epilepsy Society Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Treatment of new onset epilepsy: Report of the Therapeutics and Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I / J.A. French, A.M. Kanner, J. Bautista [et al.] // Neurology. - 2004. - Vol. 62. - P. 1252-1260.
4. American Epilepsy Society Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Treatment of new onset epilepsy: Report of the Therapeutics and Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II / J.A. French, A.M. Kanner, J. Bautista [et al.] // Neurology. - 2004. - Vol. 62. - P. 1261-1273.
5. A Randomized Study of the Effects of Single-dose Gabapentin versus Placebo on Postoperative Pain and Morphine Consumption after Mastectomy / J. Dirks, B.B. Fredensborg, D. Christensen [et al.] // Anesthesiology. - 2002. - Vol. 97. - P. 560 - 564.
6. Coetzer R. Postherpetic neuralgia / R. Coetzer // S. Afr. Pharm. J. - 2011. - P. 78. - P. 36-39.
7. Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 4th Edition / R.N. Harden, A.L. Oaklander, A.W. Burton, [et al.] // Pain Medicine. - 2013. - P. 50.
8. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society / R. Chou, A. Qaseem, V. Snow, [et al.] // Ann. Intern. Med. - 2007. - Vol. 147. - P. 478-491.
9. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision / N. Attal, G. Cruccu, R. Baron, [et al.] // European Journal of Neurology. - 2010. - Vol. 17. - P. 1113-1123.
10. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - revised report of an EFNS task force / S. Evers, J. Afra, A. Frese, [et al.] // European Journal of Neurology. - 2009. - Vol. 16. - P. 968-981.
11. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology / T.A. Zesiewicz, R.J. Elble, E.D. Louis [et al.] // Neurology. - 2011. - Vol. 77. - P. 1752-1755.

12. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology / D.S. Baldwin, I.M. Anderson, D.J. Nutt, [et al.] // *Psychopharm. Journal of Psychopharmacology*. - 2005. - Vol. 19. - P. 567-596.
13. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation / V. Bril, J. England, G.M. Franklin [et al.] // *Neurology*. - 2011. - Vol. 76. - P. 1758-1765.
14. FDA approves Horizant to treat restless legs syndrome / FDA NEWS, 07.04.2011//<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm250188.htm>.
15. Gabapentin premedication: assessment of preoperative anxiolysis and postoperative patient satisfaction / M. Tirault, L. Foucan, B. Debaene [et al.] // *Acta Anaesth. Belg.* - 2010. - Vol. 61. - P. 203-209.
16. Gabapentin Does Not Reduce Preoperative Anxiety When Given Prior to Total Hip Arthroplasty / H. Clarke, J. Kay, B.A. Orser [et al.] // *Pain Medicine*. - 2010. - Vol. 11. - P. 966-971.
17. Gabapentin monotherapy in patients with chronic radiculopathy: the efficacy and impact on life quality / K. Yildirim, O. Deniz, G. Gureser [et al.] // *J. Back Musculoskeletal Rehabil.* - 2009. - Vol. 22. - P. 17-20.
18. Gharibo C. Neuropathic pain of postherpetic neuralgia / C. Gharibo, C. Kim // *Pain medicine news*. - 2011. - №. 12. - P. 84-92.
19. Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) / *Alternative Medicine Review*. - 2007. - Vol. 12. - P. 274-279.
20. Honarmand A. Gabapentin: An update of its pharmacological properties and therapeutic use in epilepsy / A. Honarmand, M. Safavi, M. Zare // *J. Res. Med. Sci.* - 2011. - Vol. 16. - P. 1062-1069.
21. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain / A. Kukkar, A. Bali, N. Singh, A.S. Jaggi // *Arch. Pharm. Res.* - 2013. - Vol. 36. - P. 237-251.
22. Koch K. Postherpetic neuralgia in everyday practice / K. Koch // *S. Afr. Fam. Pract.* - 2012. - Vol. 54. - P. 487-490.
23. McClean G. Does gabapentin have an analgesic effect on background, movement and referred pain? A randomised, double-blind, placebo controlled study / G. McClean // *The Pain Clinic*. - 2001. - Vol. 13. - P. 103-107.
24. Mackey S. Pharmacologic Therapies for Complex Regional Pain Syndrome / S. Mackey, S. Feinberg // *Curr. Pain Headache Rep.* - 2007. - Vol. 11. - P. 38-43.
25. MacEwan A. Gabapentin / A. MacEwan, G. McKay, M. Fisher // *Pract. Diab. Int.* - 2009. - Vol. 26. - P. 206-207.
26. McLean M.J. Gabapentin dosing in the treatment of epilepsy / M.J. McLean, B.E. Gidal // *Clin Ther.* - 2003. - Vol. 25. - P. 1382-406.
27. Melvin G. Drug therapy for trigeminal neuralgia / G. Melvin, S. Sandhiya, C. Indumathi // *Journal of Dentistry*. - 2001. - Vol. 1, Issue 2. - P. 28-31.
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Neuropathic pain - pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Clinical guideline 173. London, UK: NICE, 2013. - p. 41.
29. Pathak L. Effect of gabapentin premedication on preoperative anxiety and postoperative pain / L. Pathak, A. Chaturvedi // *Health Renaissance*. - 2013. - Vol. 11. - P. 254-259.
30. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine // *Anesthesiology*. - 2010. - Vol. 112. - P. 1-24.
31. Protective effect of gabapentin on N-methyl-D-aspartate-induced excitotoxicity in rat hippocampal CA1 neurons / Y.S. Kim, H.K. Chang, J.W. Lee [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* - 2009. - Vol. 109. - P. 144-147.
32. Qazi J.A. Gabapentin for the treatment of trigeminal neuralgia / J.A. Qazi, W-U-R. Qureshi, A.H. Qaz // *Pakistan Oral & Dental Journal*. - 2012. - Vol. 32, No. 2. - P. 218-221.
33. Recommendations for the Management of Idiopathic Trigeminal Neuralgia / C.P. Ping, J. WY. Ip, J. MK Lam [et al.] // *Medical Progress*. - 2003. - Vol. 30. - P. 13-20.
34. Rose M.A. Gabapentin: pharmacology end its use in pain management / M.A. Rose, C.A. Kam // *Anaesthesia*. - 2002. - Vol. 57. - P. 451-462.
35. Straube A. Nystagmus and oscillopsia / A. Straube, A. Bronstein, D. Straumann // *European Handbook of Neurological Management: Edited by N.E. Gilhus, M.P. Barnes and M. Brainin / Blackwell Publishing Ltd.* - 2011. - Vol. 1, 2nd Edition. - P. 459-468.
36. Tampi R.R. Gabapentin for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia / R.R. Tampi, B. Ozkan, D. Williamson // *Advances in Alzheimer's Disease*. - 2012. - Vol. 1. - P. 13-16.
37. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders / A. Schaffer, D. McIntosh, B.I. Goldstein [et al.] // *Annals of Clinical Psychiatry*. - 2012. - Vol. 24. - P. 6-22.
38. The effectiveness of gabapentin in patients with chronic radiculopathy / K. Yildirim, M. Sisecioglu, S. Karatay [et al.] // *The Pain Clinic*. - 2003. - Vol. 15. - P. 213-218.
39. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes / T. Glauser, E. Ben-Menachem, B. Bourgeois [et al.] // *Epilepsia*. - 2013. - Vol. 54. - P. 551-563.
40. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision / B. Bandelow, J. Zohar, E. Hollander, S. Kasper, H.J. Moller, WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety O-CaP-TSD // *World J. Biol. Psychiatry*. - 2008. - Vol. 9. - P. 248-312.

Надійшла до редакції 13.05.2014

USE OF GABAPENTIN (MEDITAN®) IN NEUROLOGIST'S CLINICAL PRACTICE FROM THE PERSPECTIVE OF EVIDENTIARY MEDICINE

R.V. Svistilnik

Summary

In this article possibilities of use new anticonvulsant gabapentin (Meditan®) in clinical practice are summed up at set of diseases, as central and peripheral nervous system from a position of demonstrative medicine and last references of the European Federation of Neurologic Societies (EFNS), the British National institute of health and clinical qualification (NICE), the American Academy of Neurology (AAN) and separate leading associations and communities.

Keywords: gabapentin, Meditan®, a pain, pharmacotherapy.