Epileptologia, 2009, 17: 37-51

GABAPENTYNA – DŁUGOTRWAŁE STOSOWANIE. DOŚWIADCZENIA WŁASNE: SKUTECZNOŚĆ I TOKSYCZNOŚĆ

GABAPENTIN – LONG-TERM ADMINISTRATION. PERSONAL EXPERIENCE: EFFICACY AND TOXICITY

Jerzy Majkowski

Centrum Diagnostyki i Terapii Padaczki, Fundacja Epileptologii, Warszawa

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Blisko 20-letnie stosowanie gabapentyny (GBP) wzbogaciło wiedzę dotyczącą jej skuteczności i występowania objawów niepożądanych (ON).

Cel. Ocena toksyczności i skuteczności w okresie długotrwałego stosowania GBP jako leku dodanego w padaczce i (lub) zaburzeniach funkcji poznawczych, nerwicowych i psychicznych – w retrospektywnych, nierandomizowanych badaniach obserwacyjnych.

Materiał i metoda. GBP podawano 98 chorym w wieku 3-75 lat, średnia 26,57. Czas trwania choroby wynosił od 1 roku do 70 lat, średnia 18 (tab. 1). U 69 chorych rozpoznano padaczkę z zaburzeniami poznawczymi, nerwicowymi lub psychicznymi, u 29 chorych – jedynie zaburzenia nerwicowe lub psychiczne (tab. 2). U każdego chorego wykonano co najmniej 2 badania EEG; patologiczny zapis był u 91% chorych (tab. 3); 102 badania MR i (lub) CT wykonano u 86 chorych; zmiany patologiczne były u 66,3% (tab. 4). GBP podawano 98 chorym; przez okres do 132 miesięcy, średnia 30, w dawce 1200-3600 mg dz., średnia 1948, mediana 2000 mg dz. (tab. 5). Dawka GBP mogła być – zależnie od skuteczności lub ON – zmniejszona, zwiększona lub stała. U 85 chorych (86,7%) była stosowana jako lek dodany do LPP lub neuroleptyku i u 13 (13,3%) jako monoterapia GBP.

Wyniki. Czterech chorych wyłączono z powodu ON, które wystąpiły w ciągu 18 dni zwiększania dawki GBP. U pozostałych 94 ON wystąpiły u 24 (25,5%) (tab. 6): mioklonie u 10 chorych (10,5%), zwiększanie masy ciała u 5 (5%), senność u 3, wysypka u 2 i różne ON u 4. GBP wycofano z powodu ON u 11 (11,7%). Skuteczność GBP przeprowadzono u 87 chorych, uwzględniając korzystny wpływ, brak wpływu i pogorszenie przebiegu napadów i (lub) zaburzeń niepadaczkowych, niezależnie. W grupie 67 chorych z padaczką plus (tab. 7) częstość napadów zmniejszyła się (od 25% do remisji) u 77,6% chorych; u 19,4% nie było istotnej poprawy i u 3% wystąpiło pogorszenie; we współwystępujących niepadaczkowych zaburzeniach: poprawa u 70% i bez wpływu u 30%. Biorąc pod uwagę zaburzenia funkcji poznaw-

SUMMARY

Introduction. Gabapentin (GBP) has been in use for nearly 20 years, greatly contributing to our knowledge of its effectiveness and adverse events (AEs).

Objective. This article evaluates the toxicity and effectiveness of GBP as add-on drug in epilepsy and/or cognitive, neurotic and psychotic dysfunction in retrospective, nonrandomized observational study.

Material and method. GBP was administered in 98 patients, aged 3-75, mean age 26.57. Duration of illness ranged from 1 to 70 years, mean age 18, (tab. 1). Epilepsy with cognitive, neurotic or psychotic disorder was diagnosed in 69 patients, in 29 – only neurotic or psychotic disorder were diagnosed (tab. 2). Every patient had at least 2 EEG examinations; 91% of the patients had pathological EEGs (tab. 3); 102 MRs and/or CTs were conducted in 86 patients; 66.3% of the patients had pathological changes (tab. 4). GBP was administered up to 132 months, mean 30; dose 1200-3600 mg/d, mean 1948, median 2000 mg/d (tab. 5). Depending on effectiveness or AEs, the doze could be reduced, increased or held stable; in 85 patients (86.7%) GBP was added to an AED or neuroleptic drug and in 13 patients (13.3%) it was administered as a monotherapy in a certain stage of treatment.

Results. Four patients were excluded due to AEs which emerged within 1-18 days of the GBP tritration. In the remaining 94 patients AEs occured in 24 cases (25,5%) (tab. 6): myoclonus – 10 patients (10.5%), weight gain – 5 patients (5%), drowsiness – 3, rash – 2, various other AEs in 4. GBP was withdrawn due to AEs in 11 patients (11.7%). GBP effectiveness was assessed in 87 patients on the basis of beneficial effects, lack of effects on seizure course and/or nonepileptic dysfunction deterioration, separately. In the group of 67 patients with epilepsy seizure frequency diminished (from 25% to remission) in 77.6% of the patients; no improvement was found in 19.4% and deterioration in 3% (tab. 7). In the group of patients with comorbidity of nonepileptic conditions 70% improved, 30% showed no change. Cognitive, neu-

Praca wpłynęła 12.02.2009 r.

Received February 12, 2009.

czych, nerwicowych i psychicznych łącznie w obu grupach u 87 chorych, u 67,8% była poprawa, brak wpływu u 29,9% i pogorszenie u 2,3%.
Wnioski. GBP w długotrwałym podawaniu większych dawek jest bezpiecznym i skutecznym lekiem w padaczce z zaburzeniami nerwicowymi, psychotycznymi, poznawczymi jako lek dodany, a u 13,3% chorych w monoterapii GBP.

Słowa kluczowe: Gabapentyna – Toksyczność – Skuteczność – Padaczka plus – Zaburzenia nerwicowe – Zaburzenia psychotyczne

rotic and psychotic dysfunction analyzed jointly in the two groups (87 patients) improved in 67.8%, in 29.9% showed no change and in 2.3% deteriorated.
Conclusions. GBP administered in high doses over long periods is a safe and effective drug for epilepsy with neurotic, psychotic or cognitive comorbidity and in these conditions without epilepsy – as an add-on medication and as GBP monotherapy in 13.3% of cases.

Key words: Gabapentin – Toxicity – Effectiveness – Epilepsy plus – Neurotic disorders – Psychotic disorders

WPROWADZENIE

Przegląd piśmiennictwa dotyczący farmakokinetyki, mechaniznu działania, szerokiego zakresu stosowania, wskazań, skuteczności i toksyczności gabapentyny (GBP) został wcześniej obszernie omówiony (Majkowski, 1999) i ostatnio zaktualizowany (Majkowski, 2008 a). W związku z tym w tej pracy ograniczam się do podania jedynie tych informacji, które odnoszą się do jej głównego tematu, tj. długotrwałego stosowania większych dawek GBP.

Pierwsze publikacje kontrolowanych prób klinicznych oceny działania GBP podkreślały, że: 1) jest to pierwszy lek przeciwpadaczkowy (LPP), który nie wywołuje ani nie podlega interakcjom (indukcji i hamowaniu metabolizmu wątrobowego) z LPP oraz z innymi lekami – z wyjątkiem leków neutralizujących, zawierających związki magnezu i glinu, które zmniejszają wchłanianie GBP z przewodu pokarmowego mniej więcej o 20% oraz z cymetydyną, która podobnie obniża stężenie GBP we krwi, ale na drodze nerkowej (Bazire, 2005); 2) GBP wykazuje działanie przeciwpadaczkowe (w napadach odogniskowych), przeciwlękowe, jest skuteczna w zaburzeniach afektywnych i w zespołach bólowych; 3) GBP jest wprawdzie lekiem bardzo bezpiecznym, ale równocześnie lekiem o względnie mniejszej skuteczności niż inne LPP. Te opinie zostały ukształtowane na podstawie kontrolowanych prób klinicznych, w których stosowano raczej nieduże dawki GBP (do 1200 mg dz. w pierwszych rekomendacjach) (UK Gabapentin Study Group, 1990; Sivenius i wsp., 1991).

Ponad 10-letni okres stosowania GBP u ponad 10 milionów pacjentów z różnymi zaburzeniami neurologiczno-psychicznymi i przeciwbólowymi (Browne, 2004) umożliwił lepsze poznanie skuteczności, jak również objawów niepożądanych. Wielu autorów wyrażało opinię (The USA Gabapentin Study Group, 1994), która znajduje uzasadnienie w późniejszych badaniach, że stosowanie GBP w zbyt małych dawkach dobowych nie pozwala na wykorzystanie jej potencjalnego działania, które występuje podczas stosowania większych dawek (3600-4800 mg dz.) (McLean, 1999; Morrell i wsp., 2000). Jednak z uwagi na wydalanie GBP drogą nerkową należy zachować ostrożność w stosowaniu większych dawek u osób starszych i (lub) z uszkodzeniem nerek niezależnie od wieku – jak to wskazują nowsze – wprawdzie rzadkie, doniesienia kazuistyczne (Bookwalter i Gitlin, 2005; Dogukan i wsp., 2006). U tych osób należy dosto-