

Αιτιολογημένη Συνταγογράφηση



Μικρά πορτραίτα

Πορτραίτο γκαμπαπεντίνης (Gabantin® /Farmanic)

Για το νευροπαθητικό πόνο και την επιληψία

Η γκαμπαπεντίνη (ΓΜ) είναι αντιεπιληπτικό με ένδειξη και ευρεία κλινική χρήση στο νευροπαθητικό πόνο. Με τον όρο νευροπαθητικό πόνο εννοούμε τον προερχόμενο από οργανική βλάβη ή δυσλειτουργία του νευρικού ιστού, κεντρικού ή περιφερικού. Η γκαμπαπεντίνη έχει παραχθεί από μόριο του νευροδιαβιβαστή GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ) με την προσθήκη μίας κυκλοεξυλικής ομάδας, συγγενεύοντας στερεοχημικά μαζί του.

Κλινικές Ενδείξεις-Εφαρμογές

Χορηγείται:

- Σε παιδιά άνω των 3 ετών ως συμπληρωματική θεραπεία των μερικών ή γενικευμένων τονικοκλονικών επιληπτικών κρίσεων.
- Σε περιπτώσεις νευροπαθητικού άλγους, όπως σε νευραλγία τριδύμου, μεθερπητική νευραλγία και σε ορισμένες μορφές διαβητικής νευροπάθειας.
- Στο χρόνιο μετεγχειρητικό άλγος, το οποίο προκαλείται από νεύρα τα οποία τραυματίστηκαν κατά τη διάρκεια της εγχείρησης και η ανάπλαση τους δεν έγινε ομαλά.
- Στη μετεγχειρητική ισχιαλγία και τη δισκογενή ριζοπάθεια από κεντρική ή πλάγια μυελική στένωση, δισκοκήλη κ.ά.
- Επίσης χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση και την πρόληψη ημικρανίας και νυσταγμού, χωρίς όμως να έχει πάρει έγκριση για τις ενδείξεις αυτές.
- Αμφιλεγόμενη είναι επίσης η χρήση της σε διπολικές διαταραχές, παρόλο που έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από προγενέστερα συμβατικά

Δ. ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ
Ιατρός

φάρμακα όπως το λίθιο και το βαλπροϊκό οξύ.

- Χορηγείται επίσης σε αγχώδεις διαταραχές, σε περιπτώσεις κατάθλιψης ανθεκτικές στη θεραπεία και σε διαταραχές του ύπνου (αϋπνία).
- Για τη μείωση άλγους και της σπαστικότητας σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας.
- Για τη μείωση της συχνότητας και της εντάσεως των εξάψεων σε γυναίκες, οι οποίες λαμβάνουν αντι-ανδρογόνες ουσίες στα πλαίσια εμμηνόπαυσης ή καρκίνου μαστού υπό θεραπεία.

Δοσολογία

Η θεραπεία αυξάνεται σταδιακά. Αρχίζει με 300mg την πρώτη ημέρα, 600mg τη δεύτερη ημέρα σε 2 δόσεις (300mgΧ2), 900mg την τρίτη ημέρα σε 3 δόσεις. Ακολούθως η δόση αυξάνεται σε 1200mg την ημέρα σε 3 δόσεις. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 2400mg ημερησίως σε 3 δόσεις. Η μείωση της δόσης δεν πρέπει να γίνεται απότομα, αλλά προοδευτικά σε διάστημα τουλάχιστον μιας εβδομάδας. Το δοσολογικό σχήμα ορίζεται σταδιακά. Χρειάζονται δυο μέρες πριν επιτευχθεί η απαιτούμενη συγκέντρωση από τη στιγμή που λαμβάνεται η πλήρης δοσολογία.

Ανεπιθύμητες ενέργειες - Επισημάνσεις - Προφυλάξεις

Πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι χρειάζεται προσοχή σε άτομα που βρίσκονται σε καταστάσεις που απαιτούν αυξημένη ετοιμότητα και εγρήγορση (οδηγοί

αυτοκινήτου) ή σε ασθενείς με μικτές επιληπτικές κρίσεις όπου είναι δυνατόν να επιδεινωθούν οι αφαιρετικού τύπου κρίσεις. Παρουσιάζει συνεργική δράση με το οινόπνευμα και άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ. Η ταυτόχρονη χορήγηση με αντιόξινα, αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της γκαμπαπεντίνης. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγησή της στην κύηση και στη γαλουχία. Επίσης δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά κάτω των 3 ετών καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία.

Οι πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες είναι: υπνηλία, ζάλη και περιφερικό οίδημα ή οίδημα προσώπου. Από προσωπική εμπειρία η χρήση διουρητικών μπορεί να βοηθήσει. Τα παιδιά 3-12 φαίνεται να είναι πιο ευάλωτα σε ήπιου έως μετρίου βαθμού εναλλαγές διάθεσης, αταξία, επιθετικότητα και διαταραχές συγκέντρωσης. Έχουν αναφερθεί σπασμοί, αίσθημα κόπωσης, κεφαλαλγία, νυσταγμός, διπλωπία κ.ά. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ηπατοτοξικότητα, η οποία είναι πολύ σπάνια. Ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία θα πρέπει να διαμορφώνουν ανάλογα τη δοσολογία ώστε να αποφευχθούν φαινόμενα συσσώρευσης και τοξικότητας.

Πρέπει να τονισθεί ότι δεν έχει διαπιστωθεί θανατηφόρος δόση του φαρμάκου σε πειραματόζωα τα οποία λάμβαναν από του στόματος δόσεις έως και 8000mg/kg.

Φαρμακοκινητική- Βιοδιαθεσιμότητα

Ο χρόνος ημιζωής της γκαμπαπεντίνης είναι 4-9 ώρες. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία επιτυγχάνονται τα επιθυμητά επίπεδα σε 1-2 ημέρες σταθερής δοσολογίας. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη δοσολογία. Η παρουσία τροφής δεν επηρεάζει σημα-

ντικά τη βιοδιαθεσιμότητα. Η γκαμπαπεντίνη δε μεταβολίζεται στον ανθρώπινο οργανισμό. Δε συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος. Ποσοστό λιγότερο από 3% κυκλοφορεί συνδεδεμένο.

Απέκκριση. Η γκαμπαπεντίνη έχει το πλεονέκτημα να απεκκρίνεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς, να μη μεταβολίζεται στο ήπαρ και κατά συνέπεια να μη παρουσιάζει πρακτικά αλληλεπιδράσεις με τα υπόλοιπα αντι-επιληπτικά φάρμακα. Σε ηλικιωμένους ασθενείς, και σε άτομα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία η κάθαρση της μειώνεται και μπορεί να αφαιρεθεί από την κυκλοφορία μέσω της αιμοκάθαρσης. Είναι δυνατό να παρατηρηθούν ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ορισμένες δοκιμασίες λευκωμάτων στα ούρα.

Μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της δεν είναι ακόμα καλά γνωστός και κατανόητος.

Η γκαμπαπεντίνη έχει σχεδιαστεί βάσει της χημικής δομής του GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ), του σημαντικότερου νευροδιαβιβαστή του ανθρώπινου εγκεφάλου. Έχει παραχθεί από την προσθήκη μίας κυκλοεξυλικής ομάδας (cyclohexyl group) στο GABA και συγγενεύει στερεοχημικά μαζί του. Η προσθήκη αυτή επιτρέπει να διέρχεται τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό.

Νεότερες μελέτες έδειξαν ότι η ΓΜ ενδοχόμενως να συνδέεται με την αύξηση της σύνθεσης και απελευθέρωσης των υποδοχέων GABA και ασκεί ήπια ανασταλτική δράση σε ποικίλα μόρια όπως οι τασεοεξαρτώμενοι (δυναμικό μεμβράνης) δίαυλοι νατρίου, το σύστημα μεταφοράς L-αμινοξέων και οι τασεοεξαρτώμενοι δίαυλοι ασβεστίου.

Η πρώτη πειστική ένδειξη προήλθε από την παρατήρηση ότι η ΓΜ μπορεί να προσδεθεί στις α2δ επικουρικές υπομονάδες των τασεοεξαρτώμενων διαύλων Ca και ότι είναι δυνατόν να μπλοκάρει τους διαύλους αυτούς. Επίσης φάνηκε ότι η ΓΜ μπορεί να αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς GABA_B ως αγωνιστής. Οι υποδοχείς GABA_B αποτελούνται από δύο ανεξάρτητες πρωτεϊνικές υπομονάδες, GABA_{B1} και GABA_{B2} οι οποίες είναι απαραίτητες για την εκδήλωση της λειτουργικότητας του υποδοχέα. Οι υποδοχείς αυτοί διαφέρουν από τους GABA_A στο ότι προσδένουν τις πρωτεΐνες G και είτε προκαλούν έμμεση υπερπόλωση μέσω αναστολής των τασεοεξαρτώμενων διαύλων Ca (προσυναπτικοί) είτε ενεργοποιούν εσωτερικά επιδιορθωτικά ρεύματα καλίου (μετασυναπτικοί).

Στη βιβλιογραφία ωστόσο υπάρχουν και μελέτες που αμφισβητούν την αλληλεπίδραση της ΓΜ με τους GABA_B υποδοχείς. Στις περιπτώσεις αυτές ενδεχομένως η ΓΜ να προσδένεται σε μη προσδιορισίμες θέσεις του συμπλέγματος του υποδοχέα και να απαιτείται η ύπαρξη ειδικών υποκατηγοριών προκειμένου να δράσει. Εκ των υστέρων αποδείχθηκε ότι δε δρα μόνο ως GABA αγωνιστής στον εγκεφαλικό ιστό.

Αντιεπιληπτική δράση

Όσον αφορά την αντιεπιληπτική της δράση, πιστεύεται ότι οφείλεται:

- Σε μείωση του παθολογικού ερεθισμού του εγκεφάλου.
- Είναι το πρώτο αντιεπιληπτικό, το οποίο αποδείχθηκε ότι επιδρά στην α2δ υπομονάδα των τασεοεξαρτώμενων διαύλων ασβεστίου και οδηγεί σε υπερπόλωση μέσω κατιονικών

ρευμάτων στο ΚΝΣ.

- Ασκεί έμμεση δράση στους τασεοεξαρτώμενους διαύλους νατρίου.
- Εμποδίζει μερικώς το γλουταμικό οξύ και μειώνει την απέκκριση ορισμένων νευροδιαβιβαστών όπως σεροτονίνη, ντοπαμίνη και νορ-αδρεναλίνη.
- Σε επιλεκτικό αγωνισμό εκλεκτικών κυρίως μετασυναπτικών GABA-B (ανασταλτικών) υποδοχέων στους νευρώνες του ιππόκαμπου. Αυτό φαίνεται να είναι το κλειδί της θεραπευτικής υπεροχής της ως αντιεπιληπτικό.
- Στα πειραματόζωα η γκαμπαπεντίνη παρουσιάζει αντιεπιληπτική δράση τόσο στα προκλινικά πρότυπα επιληψίας (επιληψία εκ γενετής) όσο και στο πρότυπο επιληψίας μέγιστου ηλεκτροσόκ και στο πρότυπο πεντυληνητετραζόλης ακριβώς όπως και τα υπόλοιπα κυκλοφορούντα αντιεπιληπτικά. Τα δεδομένα αυτά αναφέρονται σε πειραματόζωα και δεν υπάρχουν αντίστοιχα για την επιληψία στον άνθρωπο.

Αλγοτρόπο (αναλγητική) δράση

Η έμμεσα αναλγητική της δράση οφείλεται σε αύξηση της βαλβίδας (ουδός) του πόνου. Η θεραπευτική της επίδραση στη μείωση του νευροπαθητικού πόνου πιθανόν οφείλεται στη συμμετοχή των τασεοεξαρτώμενων διαύλων ιόντων ασβεστίου τύπου N. Σε in vitro μελέτες η ραδιοσημασμένη γκαμπαπεντίνη επιδρούσε στους υποδοχείς του εγκεφάλου του ποντικού συμπεριλαμβανομένου του νεοφλοιού και του ιππόκαμπου.

Το Gabantin[®] είναι η εμπορική ονομασία της γκαμπαπεντίνης. Διατίθεται σε κάψουλες των 300 και 400mg. Χορηγείται προοδευτικά μέχρι 2.400mg ημερησίως.

The advertisement features a photograph of a butterfly on a red flower on the left. On the right, the product name 'Gabantin[®] GABAPENTIN' is displayed in large white letters on a dark background. Below this, the logos for 'FARMANIC' and 'CHEMIPHARMA' are shown. At the bottom, there is a 'CNS' logo and contact information: 'Τμήμα Επιστημονικής Ενημέρωσης: Α. Καρμετρώ 2-4, 134 51 Καματερό - Τηλ.: 210 6109080, Fax: 210 6109081, Εργαστήρια: Α. Φιλής 137, 134 51 Καματερό, www.farmanic-chemipharma.gr'.