



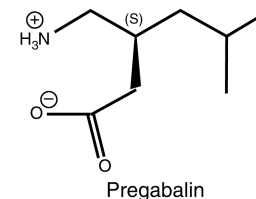
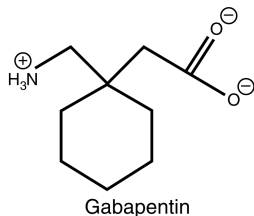
GABAPENTIN A MOŽNOSTI JEHO VYUŽITÍ

Lejčko Jan

KARIM, Centrum léčby bolesti, FN Plzeň

Farmakologie gabapentinoïdů

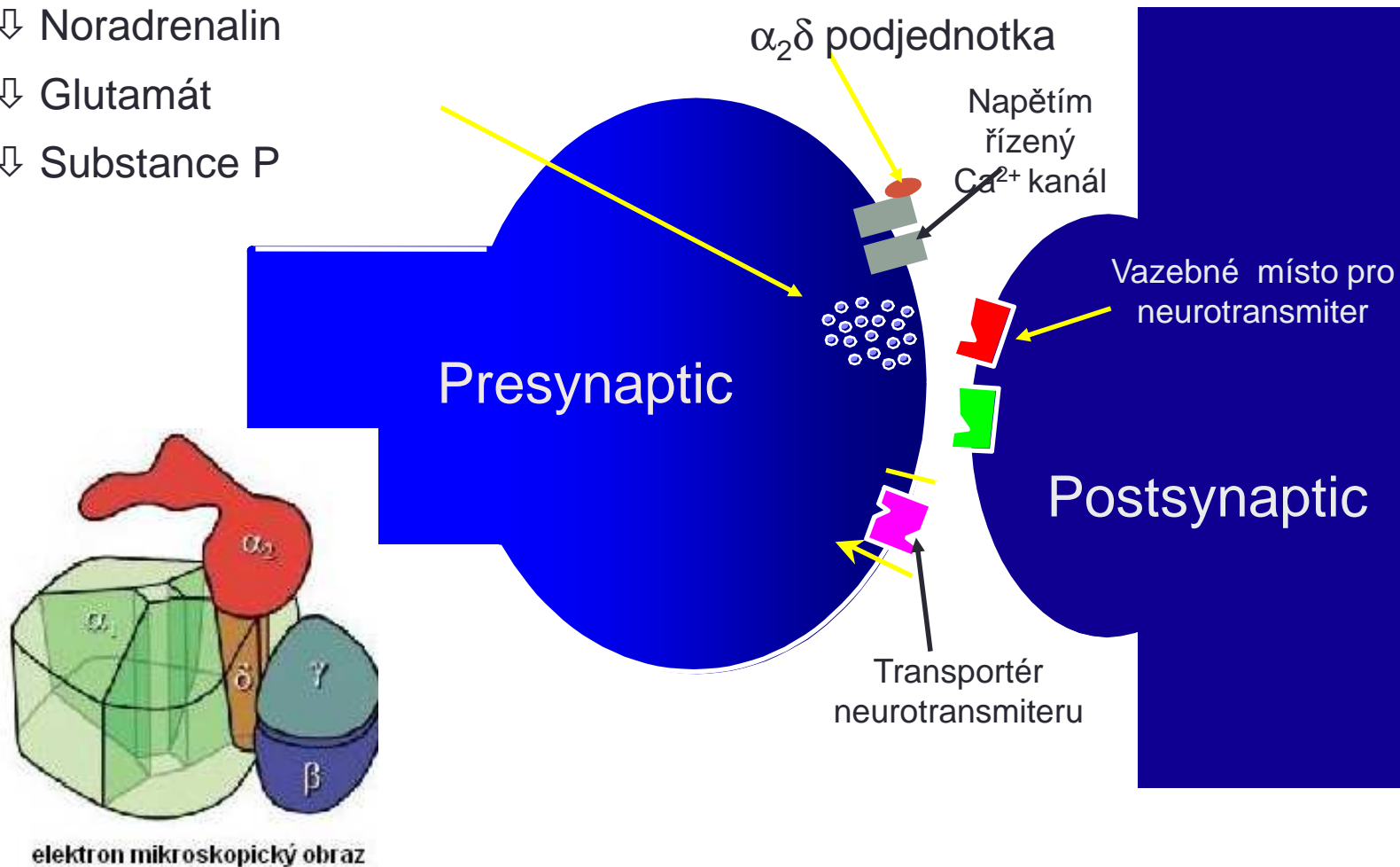
- Gabapentin, pregabalin – aminokyseliny a strukturální analogy kyseliny γ -aminomáselné (GABA)
- Receptor pro GABA není vazebním místem gabapentinu
- Má afinitu k α_2 - δ podjednotce napětově řízených kalciových kanálů
- ↓ influxu kalcia →
- Redukce uvolnění glutamátu, norepinefrinu a substance P
- ↓ excitability nervového systému – ↓ bolesti, EP



Gabapentin a pregabalin - vazba na $\alpha_2\delta$ podjednotku napětím řízeného kalciového kanálu

Modulace uvolňování neurotransmiterů

- ↓ Noradrenalin
- ↓ Glutamát
- ↓ Substance P



	Gabapentin	Pregabalin
Biologická dostupnost	27% - 60%	90%
T_{max} (max. plazmatická koncentrace)	2–3 hod.	1,3 hod.
Vazba na plazmat. proteiny	< 3%	0
Vazba na $\alpha_2\delta$ podjednotku Ca²⁺ kanálu	+	++++
Biologický poločas eliminace	5-7 hod.	5,5-6,7 hod.
Farmakokinetika - absorpce	nelineární	lineární
Metabolizace	0	0
Vylučování	ledvinami (100 % v nezměněné podobě)	ledvinami (92-99 % v nezměněné podobě)
Dávkování	3×d	2-3×d
Dávka ke snížení neurop. b.	1800-2400 mg/d	150-600 mg/d
Dosažení efektivní dávky	9 dnů	1 den
Interakce	antacida snižují biol. dostupnost o 20-30%	0

Vedlejší účinky

- Sedace, únava (závislé na dávce, individuální citlivost, věk)
- Vertigo
- Periferní edémy
- ↑ hmotnosti
- Rozvoj neutropenie¹
- Sexuální dysfunkce – libido, erektilní dysfunkce, anorgasmie
- Aktivace siucidálního chování
- Polékový hypereosinofilní syndrom (Dress)
- Sumace sedace s opioidy a benzodiazepiny – cave senioři!
- Cave – renální insuficience (redukce dávky u clearance kreatininu ≤ 79 ml/min)

1. R.Derbyshire et al. Neutropenia occurring after starting gabapentin...Clinical oncology, 2004;vol 16;8

Gabapentin – primární indikace

- Parciální EP paroxysmy
- Periferní neuropatická bolest – PHN, DPN



PAIN® 150 (2010) 573–581

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

NÁRODNÍ SADA KLINICKÝCH STANDARDŮ

ČERVEN 2011



29

KLINICKÝ STANDARD PRO FARMAKOTERAPII NEUROPATICKÉ BOLESTI

The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain

Nanna Brix Finnerup^{a,*}, Søren Hein Sindrup^b, Troels Staehelin Jensen^a

NEUROLOGY

2011; 79 (20): 1758-1765

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.

European Journal of Neurology 2010, 17: 1113–1123

EFNS GUIDELINES



EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision

N. Attal^{a,b}, G. Cruccu^{a,c}, R. Baron^{a,d}, M. Haanpää^{a,e}, P. Hansson^{a,f}, T. S. Jensen^{a,g} and T. Nurmikko^{a,h}

Diabetes/Metabolism
Research and Reviews

2011;27:629-638

Tesfaye S et al. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management

Hlavní autor	prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.
Spoluautoři	prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc. prof. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc. doc. MUDr. Otakar Keller, CSc.

Dostupný na: <http://www.czech-neuro.cz/att/s/o/9/phpso9CRP.pdf> nebo www.nrc.cz/files/NPBOL_VO-0-03.pdf



Hartemann A et al. Painful diabetic neuropathy: Diabetes Metab 2011;

Gabapentin - off label indikace

- Perioperační medicína
 - Pooperační analgezie – odlišný mechanismus analgezie než NSA, opioidy, lokální anestetika
 - PONV
- Abstinenční syndrom – alkohol, stimulanty, opioidy
- Pruritus – uremie, jiná etiologie
- Syndrom neklidných nohou (pro-drug gabapentin-enacarbil)
- Insomnie
- Úzkostná porucha
- Delirantní stav v intenzivní péči?

Anesteziologie a gabapentin

- Součást premedikace (300 až 600 mg p.o.)
 - Signifikantní redukce PONV (kombinace s dexametazonem)¹
 - Redukce spotřeby opioidů a zlepšení kvality analgezie⁵
- Součást pooperační analgezie (1200 mg/24 h p.o.)
 - Kardiochirurgie – CABG²
 - Ortopedická chirurgie³
 - Hysterektomie⁴
 - Spondylochirurgie – lumbální oblast⁵

1. S.Misra et al. The effect of gabapentin premedication...Journal of Neurosurgical Anaesthesiology,2013;vol 25
2. A.Ucak et al. The effects of gaba...Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia, 2011; vol. 25;5
3. M.Panh Khahi. The effects of pre-emptive gabapentin...Singapore Medical Journal, 2011; vol. 52;12
4. L. Ajori et al. Effects of gabapentin on ...Archives of Gynecology and Obstetrics, 2012. Vol 285.
5. L.Yu et al. Gabapentin and pregabalin in the management of postoperative pain...Spine,2013; vol.38;22

Koncept multimodální analgezie

- Kombinace více mechanismů účinku zlepšuje kvalitu analgezie
- Prostor pro gabapentinoidy
- Prevence chronifikace
- Synergický efekt s NSA a koxiby

Příklad – laminektomie

Premedikace (2 h před): celecoxib 400 mg + gabapentin 600 mg + oxycodon 20 mg

Perioperačně: celková anestezie + infiltrace LA (chirurg) + dexametazon 8 mg

Pooperačně: celecoxib 2 x 200 mg + gabapentin 3 x 200 mg + oxycodon 3 x 10 mg
(oxycodon 10 mg PRN)

Ambulantně po dimisi: celecoxib 200 mg + gabapentin 3 x 100 mg – dny až týden

Gabapentin a intenzivní péče?

- ICU triada: bolest – agitace – delirium
 - Gabapentin může tento stav pozitivně ovlivnit
- Critical illness polyneuropatie
- Součást analgosedativního režimu
 - Redukce požadavku na opioidy
 - Potlačení časté neuropatické komponenty traumat a operací
 - Cave neutropenie
- Nevýhoda – pouze p.o. aplikace / dysfunkce GIT

Závěr

- Gabapentinoidy jsou látky s výhodným bezpečnostním profilem
 - Nízká parenchymová toxicita
 - Neovlivňují
 - koagulační kaskádu
 - GIT
 - Nízké lékové interakce
 - Na jaterní funkci nezávislá eliminace
- Analgetický, antialodynický a antihyperalgický efekt
- Redukují pooperační bolest, ↓spotřebu a VÚ opioidů¹
- Velká rezerva v indikacích v oblasti akutní bolesti
 - Preemptivní analgezie
 - Pooperační neuropatická bolest (fantomová a pahýlová bolest, torakotomie...)
 - Velké ranné plochy
 - Intenzivní péče

1. Elina M Tiippana et al. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? *Anesth Analg*, 2007.