

Robert Twycross<sup>1</sup>, Andrew Wilcock<sup>2</sup>, Sarah Charlesworth<sup>3</sup>, Julie Mortimer<sup>4</sup>, Anna Adamczyk<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Emerytowany wykładowca medycyny paliatywnej, Uniwersytet w Oksfordzie (Emeritus Clinical Reader in Palliative Medicine, Oxford University)

<sup>2</sup>Kierownik Kliniki Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet w Nottingham (Clinical Reader in Palliative Medicine and Medical Oncology, Nottingham University)

<sup>3</sup>Starszy asystent farmacji, palliativedrugs.com, Nottingham (Senior Pharmacist, palliativedrugs.com, Nottingham)

<sup>4</sup>Farmaceuta, palliativedrugs.com, Nottingham (Pharmacist, palliativedrugs.com)

<sup>5</sup>Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (Chair and Department of Palliative Care)

# Przegląd terapeutyczny serwisu www.palliativedrugs.com: gabapentyna

Palliativedrugs.com therapeutic highlights: gabapentin

**Grupa:** lek przeciwpadaczkowy.

**Wskazania:** leczenie wspomagające napadów częściowych, również wtórnie uogólnionych [1, 2]; ból neuropatyczny [3–12].

## Farmakologia

Gabapentyna ze względu na strukturę jest podobna do kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA,  *$\gamma$ -aminobutyric acid*), lecz nie jest agonistą receptorów GABA. W ośrodkowym układzie nerwowym (CNS, *central nervous system*) wiąże się ona ze specyficznym białkiem, tzw. białkiem wiążącym gabapentynę, i oddziałuje z podjednostką  $\alpha$ -2- $\delta$  kanałów wapniowych w komórkach CNS [13]. Zwiększa to produkcję i uwalnianie GABA, lecz dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego jest złożony i nie został do końca wyjaśniony. Lek jest substancją lipofilną, o ponad 50-procentowej biodostępności przy dawce zwiększającej się od 100 mg do 1200 mg. Środki zobojętniające pH soku żołądkowego zawierające glin lub magnez zmniejszają biodostępność o 10–25%. Gabapentyna nie wiąże się z białkami osocza, swobodnie przechodzi przez barierę krew–

**Class:** anti-epileptic.

**Indications:** adjunctive treatment for partial seizures with or without secondary generalisation [1, 2]; neuropathic pain of any cause [3–12].

## Pharmacology

Gabapentin is a chemical analogue of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) but does not act as a GABA-receptor agonist. It binds to a specific site in the central nervous system (CNS), gabapentin-binding protein, and interacts with the  $\alpha$ 2 $\delta$  subunit of calcium channels in the CNS [13]. It increases GABA synthesis and release but its exact mechanism of action as an anti-epileptic is complex and not fully understood. Absorption is by a saturable mechanism and bio-availability is more than halved as the dose increases from 100 mg to 1200 mg. Antacids containing aluminium or magnesium reduce gabapentin bio-availability by 10–25%. It is not protein-bound and freely crosses the blood-brain barrier. It is excreted unchanged by the kidneys and cumulates in renal impairment. The half-life increases to 50 h when creatinine clearance is < 30ml/min, and to over 5 days in

Adres do korespondencji: Robert Twycross, DM, FRCP, FRCR  
Emeritus Reader in Palliative Medicine, Oxford University  
Tewsfeld, Netherwoods Road, Oxford OX3, 8HF, UK  
e-mail: robtwy@yahoo.com



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 4, 379–383  
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

–mózg. Jest wydalana z moczem w postaci niezmiennionej; zaburzenia czynności nerek powodują kumulację preparatu w organizmie. Przy klirensie kreatyniny poniżej 30 ml/min czas połowicznego rozpadu wzrasta do 50 godzin, natomiast w anurii do ponad 5 dni. Na początku stosowania u około 50% pacjentów mogą wystąpić zawroty głowy lub senność. Zazwyczaj mijają one po 7–10 dniach od rozpoczęcia terapii [12]. Nie wykazano wielu interakcji gabapentyny z innymi lekami. Cymetydyna nieznacznie zmniejsza eliminację gabapentyny przez nerki (nie ma to istotnego znaczenia klinicznego). Nie wykazano interakcji z lekami antyretrowirusowymi. Gabapentynę często stosuje się w leczeniu bólu neuropatycznego [3–12], nie udowodniono jednak jej większej skuteczności w porównaniu z innymi preparatami przeciwpadaczkowymi [14]. Wyniki otwartego badania wskazują, że u chorych z neuropatią cukrzycową gabapentyna znosi ból skuteczniej niż amitriptylina [15], nie potwierdzono tego jednak w randomizowanych próbach klinicznych [16]. W chorobie neuronu ruchowego (stwardnienie boczne zanikowe) gabapentyna w dawce 800 mg podawana 3 razy dziennie i stosowana przez 6 miesięcy nieznacznie zmniejsza tempo utraty siły mięśniowej ( $p > 0,05$ ) [17]. Lek zmniejsza spastyczność oraz liczbę mimowolnych skurczów mięśni u osób cierpiących na stwardnienie rozsiane [18]. Niektóre dane wskazują na znoszenie drgawek klonicznych, wywołanych przez opioidy [19].

**Biodostępność:** zastosowanie doustne 100 mg — 74%; 300 mg — 60%; 600 mg — 49%; 1200 mg — 33%.

**Początek działania:** 1–3 godzin od przyjęcia leku.

**Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy:** 2–3 godziny po doustnym zastosowaniu.

**Okres półtrwania w osoczu:** 5–7 godzin; przy niewydolności nerek o średnim nasileniu — 2 dni lub więcej, w przypadku anurii — 5 dni.

**Czas działania:** prawdopodobnie 8–12 godzin, znacznie dłuższy u chorych z ciężką niewydolnością nerek.

## Środki ostrożności

Gabapentynę należy stosować ostrożnie w niewydolności nerek, napadach o typie *absence* (lek może je nasilić), chorobie psychicznej (może prowokować wystąpienie psychozy, taki epizod najczęściej ustępuje po redukcji dawki lub odstawieniu leku). Związki zawierające glin i magnez zmniejszają biodostępność. Odnotowano fałszywie dodatnie wyni-

anuria. Initial drowsiness or dizziness occurs in 50% of patients and generally resolves over 7–10 days of use [12]. Gabapentin has few drug interactions. Cimetidine impairs the renal excretion of gabapentin but not to a clinically important extent. It does not interact with anti-retroviral antibiotics. Gabapentin is widely used for neuropathic pain [3–12]. However, there is no evidence that it is more effective than older anti-epileptics [14]. Although in an open study in diabetic neuropathy, gabapentin provided better relief than amitriptyline [15], in a randomised controlled trial no difference was detected [16]. In motor neurone disease (amyotrophic lateral sclerosis), gabapentin 800 mg t.d.s slowed decrease in arm strength marginally ( $p > 0.05$ ) over a 6-month period [17]. It reduces spasticity and muscle spasm in multiple sclerosis [18]. There is a report of gabapentin abolishing opioid-related myoclonus [19].

**Bio-availability:** PO 100 mg, 74%; 300 mg, 60%; 600 mg, 49%; 1200 mg, 33%.

**Onset of action:** 1–3 h.

**Time to peak plasma concentration:** 2–3 h PO.

**Plasma half-life:** 5–7 h; 2 days or more in moderate-severe renal impairment, 5 days in anuria.

**Duration of action:** probably 8–12 h, much longer in severe renal impairment/failure.

## Cautions

Renal impairment; absence seizures (may worsen); psychotic illness (may precipitate psychotic episodes, generally resolving on dose reduction or discontinuation); aluminium- and magnesium-containing compounds reduce bio-availability; false positive readings for urinary protein with Ames N-Multistix SG.

## Undesirable effects

For full list, see manufacturer's Summary of Product Characteristics (SPC).

**Very common (> 10%):** drowsiness, dizziness.

**Common (> 1–10%):** amnesia, anxiety, fatigue, amblyopia, diplopia, nystagmus, dysarthria, ataxia, tremor, arthralgia, myalgia, peripheral oedema, weight gain, dry mouth, pharyngitis, dyspepsia, diarrhoea.

**Uncommon (0.1–1%):** leucopenia, impotence, gynaecomastia [20].

## Dose and use

Gabapentin should not be given at the same time as antacids containing aluminium or magne-

ki testu na obecność białka w moczu przy użyciu testu Ames N-Multistix SG.

## Działania niepożądane

Pełna lista jest dostępna w Charakterystyce Produktu Leczniczego (SPC, *Summary of Product Characteristics*).

**Bardzo częste (> 10%):** senność, zawroty głowy.

**Częste: (> 1–10%):** zaburzenia pamięci, drażliwość, zmęczenie, zaburzenia widzenia, oczopląs, zaburzenia artykulacji mowy, niezborność ruchowa, drżenie, bóle stawów i mięśni, obrzęki obwodowe, zwiększenie masy ciała, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, zapalenie gardła, niestrawność, biegunka.

**Rzadko występujące (0,1–1%):** leukopenia, impotencja, ginekomastia [20].

## Dawkowanie, sposób przyjmowania

Leki zobojętniające pH soku żołądkowego, zawierające glin lub magnez należy przyjmować w odstępie co najmniej 2 godzin od podania gabapentyny. Producent zaleca szybkie zwiększanie dawki zarówno w przypadku bólu neuropatycznego, jak i napadów padaczkowych (tab. 1). Należy jednak zachować szczególną ostrożność u chorych osłabionych, w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności nerek (tab. 2) lub przyjmujących inne leki działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy [12, 21] — wówczas dawkę należy zwiększać stopniowo,

siem; give at least 2 h apart. For both neuropathic pain and epilepsy, a rapid upward titration is suggested in the SPC (Table 1). However, in order to reduce undesirable effects, a slower titration of the initial dose of gabapentin over several weeks is advisable in debilitated and elderly patients, those with renal impairment (see below) or if receiving other CNS depressant drugs [12, 21]. The dose is titrated to achieve greatest benefit without unacceptable undesirable effects. The maximum licensed doses for neuropathic pain and epilepsy are 1800 mg/day and 2400 mg/day respectively, but up to 3600 mg/day has been used for both indications. The dose of gabapentin should be reduced in adults with renal

**Tabela 1. Wstępna eskalacja dawki gabapentyny u pacjentów z prawidłową funkcją nerek**

**Table 1. Initial dose escalation for gabapentin (in normal renal function)**

	<b>Szybka Rapid</b>		<b>Wolna Slow</b>
Dzień 1 Day 1	300 mg przed snem 300 mg o.n.	Dzień 1 Day 1	100 mg 3 × dz. 100 mg t.d.s
Dzień 2 Day 2	300 mg 2 × dz. 300 mg b.d.	Dzień 7 Day 7	300 mg 3 × dz. 300 mg t.d.s
Dzień 3 Day 3	300 mg 3 × dz. 300 mg t.d.s.	Dzień 14 Day 14	600 mg 3 × dz. 600 mg t.d.s

Następnie zwiększać o 300 mg/dobę co 3 dni, jeśli zachodzi potrzeba do 400–1200 mg 3 × dz. Then increase by 300 mg/day every 3 days as needed up to 400–1200 mg t.d.s.

**Tabela 2. Wpływ zaburzeń czynności nerek na wielkość podawanych dawek (zobacz również w Charakterystyce Produktu Leczniczego)**

**Table 2. Impact of renal impairment on a range of maintenance doses (see also SPC)**

<b>Klirens kreatyniny [ml/min] Creatinine clearance [ml/min]</b>	<b>Dawka i częstość Dose and frequency</b>			
≥ 80 (bez konieczności redukcji dawki)	300 mg 3 × dz.	400 mg 3 × dz.	600 mg 3 × dz.	800 mg 3 × dz.
≥ 80 (no adjustment required)	300 mg t.d.s.	400 mg t.d.s.	600 mg t.d.s.	800 mg t.d.s.
50–79	200 mg 3 × dz. 200 mg t.d.s.	200 mg 3 × dz. 200 mg t.d.s.	300 mg 3 × dz. 300 mg t.d.s.	400 mg 3 × dz. 400 mg t.d.s.
30–49	300 mg 1 × dz. 300 mg o.d.	300 mg 1 × dz. 300 mg o.d.	200 mg 2 × dz. 200 mg b.d.	300 mg 2 × dz. 300 mg b.d.
15–29	300 mg co drugi dzień 300 mg alternate days	300 mg 1 × dz. 300 mg o.d.	300 mg 1 × dz. 300 mg o.d.	300 mg 1 × dz. 300 mg o.d.
< 15	300 mg co drugi dzień 300 mg alternate days	300 mg co drugi dzień 300 mg alternate days	300 mg co drugi dzień 300 mg alternate days	300 mg co drugi dzień 300 mg alternate days
Hemodializa Haemodialysis	200–300 mg 4 godziny po każdym zabiegu hemodializy 200–300 mg after every 4 h of dialysis			

przez kilka kolejnych tygodni. Celem takiego postępowania jest uzyskanie możliwie największych korzyści z leczenia oraz wyeliminowanie działań niepożądanych. Maksymalna zarejestrowana dawka dobową w leczeniu bólu neuropatycznego wynosi 1800 mg, w terapii napadów padaczkowych — 2400 mg, istnieją jednak doniesienia o stosowaniu gabapentyny w dawce do 3600 mg/dobę (w obu jednostkach chorobowych). U osób dorosłych z zaburzeniami czynności nerek oraz poddawanych hemodializie należy zmniejszyć dawkę (tab. 2) [21]. Redukcja dawki leku (np. do 1200 mg/dobę) może być konieczna u osób w starszym wieku, ponieważ klirens kreatyniny zmniejsza się z upływem lat. Kapsułki można otwierać, a ich zawartość mieszać z wodą, sokiem owocowym, mussem jabłkowym i innymi [22].

### Odstawianie gabapentyny

Lek należy odstawiać stopniowo przez okres co najmniej jednego tygodnia, nagłe zmniejszenie dawki może spowodować wystąpienie napadu padaczkowego lub zaostrzenie dolegliwości bólowych.

### Postaci leku (występujące w Polsce)

Gabapentyna w Polsce zarejestrowana jest do stosowania w:

- monoterapii i leczeniu wspomagającym napadów częściowych prostych i złożonych, które są lub nie są wtórnie uogólnione, u dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia;
- leczeniu wspomagającym napadów częściowych, które są lub nie są wtórnie uogólnione, u dorosłych i dzieci powyżej 3 roku życia;
- leczeniu bólu neuropatycznego u chorych, ze szczególnym uwzględnieniem polineuropatii cukrzycowej lub neuralgii po przebytych półpaścu u osób dorosłych [23].

W Polsce gabapentyna jest dostępna w postaci dwóch preparatów:

- Neurontin — kapsułki 0,1; 0,3; 0,4 g, pakowane po 30 lub 100 sztuk, dla chorych na padaczkę — 100 kapsulek, 0,4 g kosztuje około 32 zł (refundowane), a dla chorych z bólem neuropatycznym — około 247 zł;
- Gabax — kapsułki 0,1; 0,3; 0,4 g, pakowane po 100 sztuk, dla chorych na padaczkę — 100 kapsulek, 0,4 g kosztuje 3,20 zł (refundowane), a dla chorych z bólem neuropatycznym — około 219 zł.

impairment and those on haemodialysis (Table 2) [21]. As creatinine clearance declines with age, the maximum tolerated dose is likely to be lower in the elderly, e.g. 1200 mg/day. If required the capsules can be opened and the contents mixed with water, fruit juice, apple sauce, etc. [22].

### Stopping gabapentin

To avoid precipitating seizures or pain, gabapentin should be withdrawn gradually over at least 1 week.

### Supply

Gabapentin (non-proprietary)

**Capsules** 100 mg, 300 mg, 400 mg, 28 days @ 300 mg t.d.s. = £ 44.52.

**Tablets** 600 mg, 800 mg, 28 days @ 600 mg t.d.s. = £ 89.04.

Neurontin® (Pfizer 01304 616161)

**Capsules** 100 mg, 300 mg, 400 mg, 28 days @ 300 mg t.d.s. = £ 44.52.

**Tablets** 600 mg, 800 mg, 28 days @ 600 mg t.d.s. = £ 89.04.

**Titration pack** 300 mg capsules, 40 and 600 mg tablets, 10 = £ 31.80. (Titrates dose to 600 mg t.d.s. over 13 days; 15 days supply in total).

*This is the second in a series of highlights drawn from the [www.palliativedrugs.com](http://www.palliativedrugs.com) website. The website provides free access to the Palliative Care Formulary, a monthly newsletter and a bulletin board for advice to be given and received. With over 14,000 professional members it is the largest palliative care resource of its kind.*

#### Key to abbreviations:

b.d. — bis die (twice daily)

o.d. — omni die (daily, once a day)

o.n. — omni nocte (at bedtime)

PO — per os, by mouth

t.d.s. — ter die sumendus (three times a day)

### Piśmiennictwo

1. Anonymous. Gabapentin — a new antiepileptic drug. *Drug and Therapeutics Bulletin* 1994; 32: 29–30.
2. Chadwick D. Gabapentin. *Lancet* 1994; 343: 89–91.
3. Caraceni A. i wsp. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999; 17: 441–445.
4. Schachter S., Sauter M. Treatment of central pain with gabapentin: case reports. *Journal of Epilepsy* 1996; 9: 223–225.

*Niniejszy artykuł jest drugim z serii artykułów, powstałych na podstawie informacji wybranych ze strony internetowej [www.paliativedrugs.com](http://www.paliativedrugs.com). Strona zapewnia bezpłatny dostęp do „Palliative Care Formulary”, na której składają się wydawane co miesiąc czasopismo oraz serwis internetowy, umożliwiające wymianę informacji. W „Palliative Care Formulary” zarejestrowanych jest 13 000 osób zawodowo związanych z medycyną, jest to zatem największe tego typu forum wymiany informacji z zakresu opieki paliatywnej.*

- 
5. Backonja M. i wsp. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1998; 280: 1831–1836.
  6. Rowbotham M i wsp. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1998; 280: 1837–1842.
  7. Rice A.S.C. i wsp. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215–224.
  8. Serpell M.G. i wsp. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557–566.
  9. Bone M. i wsp. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2002; 27: 481–486.
  10. Pandey C.K. i wsp. Gabapentin for the treatment of pain in Guillain-Barre syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 95: 1719–1723.
  11. Pelham A. i wsp. Gabapentin for coeliac plexus pain. *Palliative Medicine* 2002; 16: 355–356.
  12. Backonja M., Glanzman R.L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: Evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clinical Therapeutics* 2003; 25: 81–104.
  13. Taylor C. i wsp. A summary of mechanistic hypothesis of gabapentin pharmacology. *Epilepsy and Research* 1998; 29: 223–249.
  14. Collins S. i wsp. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000; 20: 449–458.
  15. Dallochio C. i wsp. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000; 20: 280–285.
  16. Morello C.M. i wsp. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathic pain. *Archives of Internal Medicine* 1999; 159: 1931–1937.
  17. Miller R. i wsp. Placebo-controlled trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Western Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group. Neurology* 1996; 47: 1383–1388.
  18. Cutter N.C. i wsp. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2000; 81: 164–169.
  19. Mercadante S. i wsp. Gabapentin for opioid-related myoclonus in cancer patients. *Support Care Cancer* 2001; 9: 205–206.
  20. Żylicz Z. Painful gynecomastia: an unusual toxicity of gabapentin? *Journal of Pain and Symptom Management* 2000; 20: 2–3.
  21. Dworkin R.H. i wsp. Advances in neuropathic pain. *Archives of Neurology* 2003; 60: 1524–1534.
  22. Gidal B. i wsp. Gabapentin absorption: effect of mixing with foods of varying macronutrient composition. *Annals of Pharmacotherapy* 1998; 32: 405–409.
  23. Indeks leków „Medycyny Praktycznej” 2004.