

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

фармакодинамика. Габапентин — 1-(аминометил)-циклогексануксусная кислота — циклический аналог ГАМК, который способен проникать через ГЭБ. Противосудорожная активность габапентина была продемонстрирована на многих экспериментальных моделях судорожных состояний. Окончательный механизм противоэпилептического действия габапентина на сегодня остается невыясненным. Несмотря на то что габапентин структурно подобен ГАМК, последний не является ГАМК-миметиком, поскольку не связывается ни с ГАМК-А-, ни с ГАМК-В-рецепторами, не ингибирует обратный захват ГАМК или деградацию ГАМК при участии ГАМК-трансаминазы. Не взаимодействует с потенциалзависимыми натриевыми каналами, бензодиазепиновыми рецепторами, центрами связывания возбуждающих нейротрансмиттеров, не влияет на катехоламиновые, ацетилхолиновые или опиатные рецепторы. Таким образом, габапентин обладает абсолютно новым механизмом действия, связываясь с высокоспецифическими центрами в ЦНС, которые имеют белковую природу, локализованы преимущественно в неокортексе и не имеют сродства к другим противоэпилептическим средствам.

Габапентин также эффективно купирует нейропатическую боль.

Фармакокинетика. Абсорбция быстрая. Биодоступность составляет около 60%. Биодоступность не пропорциональна дозе: при повышении дозы уменьшается и составляет при дозе 300 мг 60%, а при дозе 1600 мг — 30%. Пища не влияет на фармакокинетику габапентина. Время достижения C_{\max} — 2–3 ч. Фармакокинетика не меняется при повторных приемах. Проникает через ГЭБ: у больных эпилепсией концентрация габапентина в СМЖ составляет около 20% соответствующей равновесной концентрации препарата в плазме крови. Проникает в грудное молоко. Габапентин не связывается с белками плазмы крови, объем распределения составляет 57,7 л. Габапентин практически не метаболизируется. Не индуцирует окислительные ферменты печени. Выводится почками в неизмененном виде. $T_{1/2}$ не зависит от дозы и в среднем составляет 5–7 ч у лиц с нормальной выделительной функцией почек. У пациентов пожилого возраста и у лиц с нарушением функции почек скорость выведения снижается прямо пропорционально уровню клиренса креатинина. Выводится из крови при гемодиализе. Рекомендуется коррекция дозы пациентам с нарушением функции почек и лицам, находящимся на гемодиализе.

ПОКАЗАНИЯ

эпилепсия. Как монотерапия при парциальных судорожных припадках со вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей в возрасте ≥ 12 лет.

Как дополнительная терапия при парциальных судорожных припадках со вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей в возрасте ≥ 6 лет.

Лечение при периферической нейропатической боли при постгерпетической невралгии или диабетической нейропатии у взрослых.

ПРИМЕНЕНИЕ

внутри, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды.

В самом начале лечения взрослым и детям в возрасте ≥ 12 лет рекомендуется схема титрования, представленная в табл. 1.

Таблица 1. Схема применения препарата — начальное титрование

1-й день	2-й день	3-й день
300 мг 1 раз в сутки	300 мг 2 раза в сутки	300 мг 3 раза в сутки

Эпилепсия. Больные эпилепсией требуют длительной терапии. Дозирование определяют в соответствии с индивидуальной переносимостью и эффективностью препарата. Когда, по мнению врача, возникает необходимость в снижении дозы, прекращении приема препарата или его замещении альтернативным средством, это необходимо проводить постепенно в течение минимум 1 нед.

Взрослые и дети в возрасте ≥ 12 лет. Эффективная доза Габантина составляет 900–3600 мг/сут (разделенная на 3 приема). Лечение может быть начато с титрования дозы (см. табл. 1) или с назначения по 300 мг 3 раза в сутки в 1-й день. Далее, в зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение и переносимости препарата, дозу можно постепенно повышать по 300 мг/сут каждые 2–3 дня до максимальной дозы 3600 мг/сут. Для некоторых пациентов может потребоваться более медленное титрование дозы габапентина. Минимальное время до достижения дозы 1800 мг/сут соответствует 1 нед, дозы 2400 мг/сут — 2 нед, дозы 3600 мг/сут — в целом 3 нед. Максимальный перерыв между приемами препарата не должен превышать 12 ч для предупреждения развития судорог.

Дети в возрасте с 6 до 12 лет. Лечение начинать с дозы 10–15 мг/кг массы тела в сутки. Эффективная доза составляет 25–35 мг/кг/сут, достигается методом титрования в течение приблизительно 3 дней. Суточная доза делится на 3 приема, максимальный перерыв между приемами препарата не должен превышать 12 ч.

Нейропатическая боль у взрослых. Лечение может быть начато с титрования дозы (см. табл. 1) или с применения начальной дозы 900 мг/сут, разделенной на 3 приема. Далее, в зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение и переносимость препарата, дозу можно постепенно повышать по 300 мг/сут каждые 2–3 дня до максимальной дозы 3600 мг/сут.

Для некоторых пациентов может потребоваться более медленное титрование дозы габапентина. Минимальное время достижения дозы 1800 мг/сут соответствует 1 нед, дозы 2400 мг/сут — 2 нед, дозы 3600 мг/сут — в целом 3 нед. Максимальный перерыв между приемами препарата не должен превышать 12 ч.

Безопасность терапии сроком >5 мес при лечении периферической нейропатической боли не изучали. В случае необходимости применения габапентина при периферической нейропатической боли >5 мес врач должен оценить клиническое состояние пациента и определить необходимость дополнительного лечения.

В случае пропуска очередной дозы препарата пропущенную дозу необходимо принять при условии, что прием следующей дозы будет не ранее чем через 4 ч. В противном случае пропущенную дозу принимать не следует.

Для пациентов с ослабленным общим состоянием организма, с недостаточной массой тела, после трансплантации органов дозу габапентина следует титровать медленнее путем применения лекарственной формы с меньшей дозировкой препарата или увеличением интервала между повышением дозы.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет). Для пациентов пожилого возраста может потребоваться изменение дозировки в связи с возрастным снижением функции почек (табл. 2).

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе рекомендуется коррекция дозы (см. табл. 2).

Таблица 2. Дозы габапентина у взрослых в зависимости от функции почек

Клиренс креатинина, мл/мин	Общая суточная доза ^а , мг/сут
≥80	900–3600
50–79	600–1800
30–49	300–900
15–29	150 ^б –600
<15 ^с	150 ^б –300

^аОбщую суточную дозу следует распределить на 3 приема. Снижение дозировки применяют для пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина <79 мл/мин).

^бНазначать в дозе 300 мг через день.

^сУ пациентов с клиренсом креатинина <15 мл/мин суточную дозу необходимо снизить пропорционально клиренсу креатинина (например при клиренсе креатинина 7,5 мл/мин необходимо принимать половину суточной дозы, принимаемой пациентами с клиренсом креатинина 15 мл/мин).

Пациенты, находящиеся на гемодиализе. Пациентам с анурией, находящимся на гемодиализе и которые раньше никогда не получали габапентин, рекомендуется применять дозы насыщения от 300 до 400 мг, далее 200–300 мг габапентина после каждого 4-часового сеанса гемодиализа. В дни, когда диализ не проводят, габапентин принимать нельзя.

Пациентам с нарушением функции почек, находящимся на гемодиализе, поддерживающую дозу габапентина назначают в соответствии с рекомендациями (см. табл. 2). Дополнительно к поддерживающей дозе рекомендуется назначать 200–300 мг препарата после каждого 4-часового сеанса гемодиализа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

гиперчувствительность к габапентину или любому компоненту препарата.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

побочные реакции классифицированы по частоте возникновения: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); единичные (≥1/10 000 до <1/10000); редко (<1/10 000); неизвестно (частоту невозможно определить на основе существующих данных).

Инфекции и инвазии: очень часто — вирусные инфекции; часто — пневмония, респираторные инфекции, инфекции мочевыделительной системы, отит среднего уха.

Со стороны крови и лимфы: часто — лейкопения; неизвестно — тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: нечасто — аллергические реакции (включая крапивницу); неизвестно — лимфаденопатия, эозинофилия.

Со стороны метаболических процессов: часто — анорексия, повышение аппетита, увеличение массы тела; неизвестно — колебания уровня глюкозы у больных сахарным диабетом.

Психические нарушения: часто — враждебность, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, депрессия, тревожность, повышенная нервная возбудимость, нарушение мышления; неизвестно — галлюцинации.

Со стороны нервной системы: очень часто — сонливость, головокружение, атаксия; часто — судороги, гиперкинезия, дизартрия, амнезия, тремор, бессонница, головная боль, парестезии, гипестезия, нарушение координации, нистагм; усиление, уменьшение или отсутствие рефлексов; нечасто — гипокинезия; неизвестно — другие двигательные нарушения (хореоатетоз, дискинезия, дистония).

Со стороны органа зрения: часто — диплопия, амблиопия.

Со стороны органа слуха: часто — вертиго; неизвестно — звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто — АГ, симптомы вазодилатации; нечасто — ощущение сердцебиения.

Со стороны дыхательной системы: часто — ринит, фарингит, диспное, бронхит, кашель.

Со стороны пищеварительной системы: часто — тошнота, рвота, боль в животе, гингивит, запор или диарея, сухость во рту, диспепсия, дентальные изменения, метеоризм, повышение активности печеночных трансаминаз; неизвестно — панкреатит, гепатит, желтуха, повышение уровня билирубина.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: часто — отек лица, пурпура, кожная сыпь, зуд, акне; неизвестно — мультиформная экссудативная эритема, синдром Стивенса — Джонсона, ангионевротический отек, алопеция.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто — миалгия, артралгия, боль в спине, подергивание мышц; неизвестно — миоклонус.

Со стороны мочевыделительной системы: часто — недержание мочи; неизвестно — ОПН.

Со стороны репродуктивной системы: часто — импотенция; неизвестно — гипертрофия молочных желез, гинекомастия.

Общие нарушения: очень часто — повышенная утомляемость, лихорадка; часто — периферические отеки, нарушение ходьбы, астения, недомогание, гриппоподобные симптомы; нечасто — генерализованные отеки; неизвестно — реакция отмены (беспокойство, бессонница, боль, тошнота, потливость), боль в груди.

Другие: часто — травмы, переломы.

Сообщалось о миопатии с повышенными уровнями креатинина у пациентов, находящихся на гемодиализе, с почечной недостаточностью последней стадии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

при появлении симптомов панкреатита применение препарата необходимо прекратить.

Резкое прекращение терапии противоэпилептическими препаратами может спровоцировать повышение частоты припадков.

Как и в случае с другими противоэпилептическими препаратами, у некоторых пациентов возможно повышение частоты или появление новых видов припадков при применении габапентина. Попытки отказа от сопутствующей терапии противоэпилептическими препаратами при лечении пациентов с рефрактерной патологией, которые получают более одного

противоэпилептического препарата в стремлении перейти на монотерапию габапентином, редко являются успешными.

Препарат неэффективен для лечения абсансных эпилептических припадков и может даже ухудшить их течение у некоторых пациентов. Поэтому пациентам со смешанными припадками, включая абсансы, габапентин следует назначать с осторожностью.

Требуется внимательное наблюдение относительно проявления признаков суицидальных намерений и поведения у пациентов, принимающих противоэпилептические средства, и при необходимости — проведение соответствующего лечения.

В случае нарушения функции почек дозу габапентина необходимо подбирать в соответствии с клиренсом креатинина.

Системных исследований по применению габапентина пациентам в возрасте ≥ 65 лет не проводили, однако существующие данные указывают на то, что у лиц пожилого возраста могут чаще возникать сонливость, периферические отеки, астения.

Эффекты длительного (>36 нед) лечения габапентином на способность к обучению, интеллект и развитие у детей и подростков изучены недостаточно. По этой причине полезное действие от пролонгированной терапии должно быть тщательно взвешено относительно потенциального риска такого лечения.

Лабораторные тесты. При проведении полуколичественного определения общего белка в моче методом экспресс-тестов могут быть получены ошибочные положительные результаты. Поэтому рекомендуется проверять такие результаты экспресс-тестов при помощи методов, базирующихся на других аналитических принципах, таких как биуретовая проба, турбидиметрический метод или метод связывания красителя, или использовать эти методы в самом начале.

Период беременности и кормления грудью. Габапентин не следует применять в период беременности; при решении вопроса относительно назначения препарата в период беременности необходимо оценить ожидаемую пользу для матери и возможный риск для плода.

Габапентин проникает в грудное молоко. В связи с этим необходимо прекратить кормление грудью в период лечения Габапентином.

Дети. Габапентин показан только для лечения детей с эпилепсией: в качестве дополнительной терапии для детей в возрасте ≥ 6 лет, как монотерапия для детей в возрасте ≥ 12 лет.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами. Габапентин действует на ЦНС и может вызывать сонливость, головокружение и другие подобные симптомы. Это может оказаться потенциально опасным для пациентов, управляющих транспортными средствами или выполняющих другие потенциально опасные работы, которые требуют особого внимания и скорости психомоторных реакций. Это особенно касается периодов начала лечения и после повышения дозы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

поскольку габапентин практически не связывается с белками плазмы крови, не метаболизируется, не индуцирует окислительные ферменты печени, вероятность его взаимодействия с другими лекарственными средствами очень низкая. Возможно одновременное применение Габапентина с другими противоэпилептическими препаратами (фенитоин, карбамазепин, вальпроаты, фенобарбитал), взаимодействия между ними не выявлено.

Габантин не влияет на эффективность пероральных контрацептивных препаратов, содержащих норэтиндрон или этинилэстрадиол.

При одновременном применении с антацидными средствами, содержащими алюминий и магний, биодоступность габапентина снижается примерно на 24%. В связи с этим рекомендуется принимать Габантин не ранее чем через 2 ч после приема антацидных препаратов.

При совместном применении с морфином концентрация габапентина в крови может повышаться. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием здоровья пациента для выявления проявлений угнетения ЦНС, таких как сонливость. При этом доза морфина или габапентина должна быть надлежащим образом скорректирована.

Пробенецид не влияет на экскрецию габапентина почками.

При совместном применении с циметидином клиренс габапентина незначительно снижается, однако это не имеет клинического значения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

известны случаи передозировки габапентина при разовом приеме препарата в дозе до 49 г. При этом, несмотря на развитие некоторых симптомов (головокружение, диарея, двоение в глазах, нарушение речи, сонливость, летаргия), не было случаев угрожающего состояния для больного, и оно нормализовалось после симптоматической терапии. Сниженное всасывание габапентина в высоких дозах уменьшает его токсичность при передозировке. Передозировка габапентина в комбинации с депрессантами ЦНС может привести к коме. В зависимости от клинической картины можно провести гемодиализ, хотя опыт свидетельствует, что в этом нет необходимости. Гемодиализ может быть показан пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

ACIN-PIM-122016-005