

ЗНЕБОЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ АНТИКОНВУЛЬСАНТІВ – ПОГЛЯД ФАРМАКОЛОГА (огляд літератури)

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра фармакології, фармакології та фармакоекономіки
(зав. – д. мед. н., проф. В.І. Мамчур)*

Ключові слова:

*антиконвульсанти, невропатичний
біль, анальгезія*

Key words: *anticonvulsants,
neuropathic pain, analgesia*

Резюме. *Сходство патофизиологических феноменов при эпилепсии и невропатической боли стало основой обоснования рациональности применения антиконвульсантных препаратов в симптоматической терапии нейропатической боли. Антиконвульсанты могут быть эффективны при хронической боли, когда другие медикаменты оказываются неэффективными или противопоказаны, а исследования роли антиконвульсантов нового поколения в терапии ноцицепции являются достаточно оправданными. Но, несмотря на то, что есть данные о положительной реакции хронической боли на антиконвульсант, все же показана более высокая эффективность антиэпилептических препаратов при острой и пароксизмальной боли.*

Summary. *The similarity of the pathophysiological phenomena in epilepsy and neuropathic pain was the basis of rational justification of anticonvulsant drugs in the symptomatic treatment of neuropathic pain. Anticonvulsants may be effective in chronic pain when other medicines are ineffective or contraindicated, and studies of the role of anticonvulsants of a new generation in the treatment of nociception are quite justified. But, despite the fact about positive response of chronic pain to anticonvulsants, yet a higher efficiency of antiepileptic drugs in acute and paroxysmal pain is shown.*

Незважаючи на різноманітну хімічну структуру і механізм дії, всі протиепілептичні засоби певним чином впливають на дисбаланс нейротрансмітерів, який розвивається при різних патологічних процесах, в тому числі при формуванні хронічного болю. Модуляція глутаматергічної та/або ГАМКергічної систем, стабілізація іонних каналів мембран для Na^+ та Ca^+ призводить до зменшення збудливості, зниження їх реактивності, порушення передавання ноцицептивного сигналу, пригнічення застійних вогнищ збудження у мозку. Це лежить в основі знеболюючої дії протиепілептичних препаратів [1].

На основі патофізіологічних механізмів розвитку запропоновано розрізняти невропатичний та ноцицептивний біль [20]. Невропатичний біль проявляється двома основними компонентами: спонтанним (стимуло незалежним) болем і викликанною (стимуло залежною) гіперальгезією. Спонтанний біль може бути постійним або пароксизмальним. До постійного болю відносять ниючі та пекучі болі, до пароксизмального – стріляючі болі [28]. Стріляючий пароксизмальний біль (наприклад, при невралгії трійчастого нерву) зумовлений ектопічними розрядами, які генеруються пошкодженими нервовими волокнами. Виникнення ектопічних розрядів пов'язують з

підвищеною щільністю каналів для іонів Na^+ в пошкоджену нерві. Тому використання блокаторів натрієвих каналів, наприклад, карбамазепіну, стабілізуючих збудливі мембрани, буде виправданим при такій симптоматиці. Причиною виникнення пекучого постійного болю вважають порушення центрального гальмування ноцицептивних нейронів. Це гальмування опосередковується як спінальними, так і супраспінальними механізмами. У спинному мозку контроль за збудливістю ноцицептивних нейронів здійснюють ГАМК та гліцин. Нисхідне супраспінальне гальмування реалізується серотонін-, норадреналін- і опіоїдергічними нейротрансмітерними системами. У зв'язку з цим призначення габапентину, котрий збільшує синтез і концентрацію ГАМК у спинному мозку, буде ефективним.

У клінічних умовах при невропатичному болю найбільш ефективним виявився габапентин [5], добре зарекомендували себе карбамазепін та ламотриджин [17], слабо – фенітоїн [6].

Так, експериментальні дослідження показали, що габапентин при системному та спінальному введенні здійснює виражений анальгетичний вплив на моделях болю, спричиненого запаленням або ушкодженням нерва [25], при невро-

патичному болю, на фоні хіміотерапії [43], при експериментальному діабеті [38] і оксаліплатин-індукованої періодичній невропатії [8].

У клініці габапентин виявився ефективним при симптоматичному лікуванні болісної нейропатії у пацієнтів із цукровим діабетом [16], постгерпетичною невралгією [34], у профілактиці та лікуванні мігрені [9], при онкозахворюваннях [15], після інсульту [44], есенціальній вульводинії [7] і постклімактеричному порушенні у жінок [12]. Габапентин проявив себе позитивним для знеболювання у післяопераційному періоді (холецистектомія, тиреоїдектомія) [26,], при лікуванні фіброміалгії [32], для премедикації наркозу [35], при полінейропатіях [37].

Мішенню для анальгетичного ефекту протиепілептичних засобів є також глутаматергічна система, оскільки метаболотропні глутаматні рецептори залучені до передачі ноцицепції та виявлені у спинному мозку і мембранах аксонів демієлінізованих нервів, а також нервових закінченнях у шкірі. Глутаматергічна система передачі і глутаматні, окремо NMDA-рецептори, пов'язані як з ноцицептивною передачею, так і зі сполученими з нею процесами нейропластичності і хронічного болю. Метаболотропні глутаматні рецептори залучаються в передачу больового сигналу на рівні спинного мозку. У той самий час глутаматні периферичні рецептори задіяні у розвитку механічної аллодинії та болю, викликаному запаленням, але не термічною гіпералгезією [29]. Було показано, що запалення, особливо хронічне, спричиняє збільшення кількості демієлінізованих і мієлінізованих нервів з іонотропними глутаматними рецепторами. Цікаво, що при формуванні невропатичного больового синдрому (перев'язування сідничного нерва) активуються глутаматні рецептори mGluR – 1, що підтримують проноцицептивний ефект і забезпечують потенціальний механізм емоційного забарвлення болю [19].

Так, у клініці занотовані випадки ефективності ламотриджину при центральному болю, постгерпетичній невралгії, рефрактерній тригемінальній невралгії, тригемінальній невралгії при розсіяному склерозі, больовій діабетичній нефропатії [13]. Крім того, ламотриджин знижував частоту нападів головного болю, особливо за наявності аури [2].

Іншою фармакологічною мішенню є іонні канали. Зокрема, прегабалін (лірика) з високим афінітетом зв'язується з $\alpha_2\delta$ -субодиницею кальцієвих каналів L-типу і, завдяки цьому, пригнічує вивільнення збуджуючих амінокислот, таких як глутамат, норадреналін, серотонін, дофамін і

субстанція Р [23]. Ще у доклінічних дослідженнях була виявлена ефективність прегабаліну на моделях периферичної нейропатії та вісцерального болю. У клініці прегабалін виявляє анальгетичний ефект при діабетичній периферійній невропатії та постгерпетичній невралгії.

Прегабалін за знеболювальною активністю при лікуванні невропатичного болю прирівнюється до габапентину та трамадолу, але він ще недостатньо вивчений у клініці і не рекомендується як препарат першої лінії. [10]. Є спроби використовувати його для премедикації [41], в гінекології після екстирпації матки [3]. Проте останнім часом з'явилися дані 4-х об'єднаних рандомізованих досліджень (807 людей) про добру переносимість прегабаліну хворими [4], що дає змогу позиціонувати його як перспективний знеболюючий засіб.

Суперечливими є дані про вплив антиконвульсантів на опіоїдні рецептори спинного мозку [11]. Так, на моделі запальної гіпералгезії (інтраплантарне введення 98 мг конканваліну щуру) було встановлено, що налоксон (3 мг/кг, і/п) не зменшує болезаспокійливу дію карбамазепіну і окскарбамазепіну. Ці результати вказують, що опіоїдна система, ймовірно, не задіяна в антиноцицептивному ефекті антиконвульсантів [30].

На відміну від цих даних, при вивченні антиноцицептивного ефекту карбамазепіну (і/п щурам, tail flick test) у стресованих щурів було відзначено, що вторинний (через 30 хв.) знеболювальний ефект антиконвульсанта блокується введенням налоксону (0,2 мг/кг). Висловлюються ідеї, що первинна активація α_1 – аденозинових рецепторів карбамазепіном може бути пусковим фактором наступної довготривалої активації опіоїдної системи [39].

Встановлено, що антиноцицептивний ефект карбамазепіну (10-40 мг/кг, і/п щура) у тесті Randall et Sellitto при формуванні запальної гіпералгезії конкаваліном, введеним інтраплантарно, переважно реалізується через аденозинові A1 рецептори та значно знижується при одночасному введенні кофеїну (5-20 мг/кг, і/п) [31, 40].

Різні автори передбачають потенційно клінічну важливість карбамазепіну і окскарбамазепіну в лікуванні запального болю [31].

Карбамазепін викликає пригнічення різних типів запалення у щурів (ін'єкції пивних дріжджів інтраплантарно, карагенін-індуковане запалення), зменшуючи випіт рідкої частини крові, знижуючи активність простагландіна E2 та речовини P в ексудаті [14].

На щурах, у яких інтраплантарно викликали запалення конканаваліном, інтраперитонеально введений бікукулін (0,5-1мг/кг) показав значну супресію системних ефектів антигіпералгезії карбамазепіну (27 мг/кг, в/в) та оксикарбазепіну (80 мг/кг, в/в). Одержані результати вказують, що знеболювальні ефекти цих антиконвульсантів реалізуються шляхом модуляції ГАМК-ергічної передачі в центральній нервовій системі, а не шляхом активації ГАМК-А рецепторів в периферійних нейронах [22].

Свої периферійні антиноцицептивні властивості карбамазепін, як і оксикарбазепін, реалізує шляхом активації α_2 -адренорецепторів, посилюючи знеболюючий ефект клонідину при їх сумісному інтраплантарному введенні [21, 36].

Болетамуючий ефект карбамазепіну також пов'язують з підвищенням у мозку рівня серотоніна, який задіяний у контролі передачі болю [33].

У клінічній практиці окскарбамазепін добре зарекомендував себе при лікуванні дітей зі стійким регіональним больовим синдромом, що пов'язують з інгібуванням викиду субстанції Р і простагландинів [42]. Введення антиконвульсанту купірувало головний біль у дітей, викликаний високою пароксизмальною активністю [27].

Однак більшість протиепілептичних засобів характеризується комплексним механізмом анальгетичної дії, поєднуючи всі три цільові ефекти: активацію ГАМК-ергічної передачі, пригнічення глутаматергічної передачі і модуляцію іонних каналів. Далі наведено дані стосовно декількох таких препаратів.

Протиепілептичному засобу топірамату притаманний широкий спектр дії, включаючи модуляцію потенціал-залежних натрієвих каналів, потенціацію ГАМК-ергічного гальмування через новий сайт на ГАМК_A-рецепторах (не чутливий до бензодіазепінів), блокаду глутаматергічної передачі (AMPA-рецепторів) і модуляцію кальцієвих каналів. Завдяки такому комплексному

механізму дії препарат є ефективним при лікуванні мігрені, нейрогенного болю при діабеті, невралгії трійчастого нерва у тих пацієнтів, які не були чутливими до габапентину, фенітоїну, баклофену або карбамазепіну [24].

У клінічних випробуваннях була також показана ефективність застосування зонізаміду при лікуванні рефрактерної мігрені з ауурою і без неї та щоденного хронічного головного болю. Вважається, що механізм дії зонізаміду полягає у його впливі на нейрональні натрієві канали, потенціал-залежні кальцієві канали Т-типу та вивільнення глутамату, зумовлене кальцієм.

Кислота вальпроєва має протибольовий ефект: вона інгібує напругу току натрій-залежних каналів, зменшує NMDA-опосередковане збудження, викид глутамату. Однак клінічна користь ПЕП обмежена рідкими, але потенційно небезпечними для життя побічними ефектами: тератогенним та гепатотоксичним. Синтезовані ізомери вальпроєвої кислоти мають мінімальні побічні та сильні протибольові ефекти [18].

Незважаючи на те, що є дані про позитивну відповідь хронічного болю на антиконвульсант, все ж показана більш висока ефективність антиепілептичних препаратів при гострому та пароксизмальному болю.

ПІДСУМОК

Отже, нейропатичний біль піддається корекції багатьма протиепілептичними засобами, оскільки є припущення, що він має схожість з основними нейрофізіологічними механізмами епілепсії. Окрім антиконвульсантів (габапентин, карбамазепін) зарекомендували добре себе й ноцицептивних, у тому числі вісцеральній, моделях болю, і міцно зайняли своє місце в клініці при лікуванні больових синдромів. Антиконвульсанти можуть бути ефективні, коли інші медикаменти виявляються безуспішними або протипоказані, а дослідження ролі антиконвульсантів нового покоління в терапії болю є досить виправданими.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вейн А. М. Ноцицептивная и невропатическая боль / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, А. Б. Данилов // Болевые синдромы в неврологической практике. — 2001. — С. 35—38.
2. Майкова Т. Н. Применение ламотриджина для лечения головной боли в свете концепции центральной нейрональной возбудимости / Т. Н. Майкова // Укр. вісник психоневрології. — 2006. — Т. 98, № 2 (47). — С. 26-31.
3. A randomized, placebo—controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery / M. J. Paech, R. Goy, S.Chua [et al.] // Anesth. Analg. — 2007. — Vol. 105. — P. 1449-1453.
4. Add - on treatment with pregabalin for partial seizures with or without generalisation: pooled data analysis of four randomised placebo - controlled trials /

- A. Gil-Nagel, G. Zaccara, F. Baldinetti [et al.] // *Seizure*. — 2009. — Vol. 18, N 3. — P. 184-192.
5. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain / E. Eisenberg, Y. River, A. Shifrin [et al.] // *Drugs*. — 2007. — Vol. 67, N 9. — P. 1265-1289.
6. Backonja M. M. Anticonvulsants (antineuropathics) for neuropathic pain syndromes / M. M. Backonja // *Clin. J. Pain*. — 2000. — Vol. 16, N 2. — P. 67-72.
7. Backonja M.M. Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases / M. M. Backonja, J. Serra // *Pain Med*. — 2004. — N 5 (1). — P. 28-47.
8. Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat / B. Ling, N. Authier, D. Balayssac [et al.] // *Pain*. — 2007. — Vol. 128, N 3. — P. 225-234.
9. Bennet M. I. Gabapentin in the treatment of the neurological pain / M. I. Bennet, K. H. Simpson // *Palliat Med*. — 2004. — N 18. — P. 5-11.
10. Biegstraaten M. Pregabalin in the treatment of neuropathic pain / M. Biegstraaten, IN. van Sehaik // *Ned Tijdschr Geneesk*. — 2007. — Vol. 151, N 28. — P. 1561-1565.
11. Blackburn—Munro G. Non - opioid actions of lamotrigine within the rat dorsal horn after inflammation and neuropathic nerve damage / G. Blackburn—Munro, T. Dickinson, S. M. Fleetwood-Walker // *Neurosci. Res*. — 2001. — Vol. 39, N4 — P. 385-390.
12. Brown J. N. Use of gabapentin in patients experiencing hot flashes / J. N. Brown, B. R. Wright // *Pharmacotherapy*. — 2009. — Vol. 29, N 1. — P. 74-81.
13. Canavero S. Lamotrigine control of central pain / S. Canavero, V. Bonicalzi // *Pain*. — 1996. — Vol. 68. — P. 179-181.
14. Carbamazepine exerts anti - inflammatory effects in the rat / M. Bianchi, G. Rossoni, P. Sacerdote [et al.] // *Eur. J. Pharmacol*. — 1995. — Vol. 294, N1. — P. 71-74.
15. Central post - stroke pain syndrome: yet another use for gabapentin? / B. Chen, T. Stitik, P. Foye [et al.] // *Am. J. Phys. Med. Rehabil*. — 2002. — Vol. 81. — P. 718-720.
16. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo - controlled and direct comparative studies / H. Adriaensen, L. Plaghki, C. Mathieu [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev*. — 2005. — Vol. 21, N 3. — P. 231-240.
17. Dost R. The anti — hyperalgesic activity of retigabine is mediated by KCNQ potassium channel activation / R. Dost, A. Rostock, C. Rundfeldt // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. — 2004. — Vol. 369, N 4. — P. 382-390.
18. Efficacy of antiepileptic isomers of valproic acid and valpromide in a rat model of neuropathic pain / I. Winkler, S. Blotnik, J. Shimshoni [et al.] // *Br. J. Pharmacol*. — 2005. — Vol. 146, N 2. — P. 198-208.
19. Enhanced pronociception by amygdaloid group I metabotropic glutamate receptors in nerve-injured animals / O. B. Ansah, L. Gonçalves, A. Almeida [et al.] // *Exp. Neurol*. — 2008. — Vol. 65, N 9. — P. 442-446.
20. Farquhar—Smitha W. P. Anatomy, physiology and pharmacology of pain / W. P. Farquhar—Smitha // *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. — 2008. — Vol. 9, N 1. — P. 3-7.
21. Foong F. W. The periaqueductal gray is the site of the antinociceptive action of carbamazepine as related to bradykinin - induced trigeminal pain / F.W. Foong, M. Satoh // *Br.J. Pharmacol*. — 1984. — Vol. 83, N 2. — P. 493-497.
22. GABAergic mechanisms are involved in the antihyperalgesic effects of carbamazepine and oxcarbazepin in a rat model of inflammatory hyperalgesia / R.M. Stepanovic—Petrovic, M. A. Tomic, S. M. Vuckovic [et al.] // *Pharmacology*. — 2008 — Vol. 82, N 1 — P. 53-58.
23. Gajraj N. M. Pregabalin: Its Pharmacology and Use in Pain Management / N. M. Gajraj // *Anesth. Analg*. — 2007. — Vol. 105. — P. 1805-1815.
24. Guay D.R. Oxcarbazepine, topiramate, zonisamide, and levetiracetam: potential use in neuropathic pain / D.R. Guay // *Am. J. Geriatr Pharmacother*. — 2003. — Vol. 1, N 1. — P. 18-37.
25. Hirofumi N. The Effects of Gabapentine and Carbamazepine on a Rat Model of Trigeminal Neuropathic Pain Following Chronic Constriction Injury / N. Hirofumi, H. Toshiaki, W. Kazuhiro // *J. Jap. Dental Society Anesthesiology*. — 2001.-Vol. 29, N 1. — P. 14-23.
26. Jage J. Drugs for postoperative analgesia: routine and new aspects: Part 2: opioids, ketamine and gabapentinoids / J. Jage, R. Laufenberg—Feldmann, F. Heid // *Anaesthesist*. — 2008. — Vol. 57, N 5. — P.491-498.
27. Kurata S. Clinical trials of carbamazepine for autonomic seizures with and without generalized epileptic seizures / S. Kurata // *Brain Dev*. — 1982. — Vol. 2, N 4. — P. 81-86.
28. Long—Sun Ro. Neuropathic pain: mechanisms and treatment / Ro Long—Sun, Kuo—Hsuan Chang // *Chang Gung Med. J*. — 2005. — Vol.28.— P. 597-605.
29. Metabotropic glutamate 1 α receptors on peripheral primary afferent fibers: their role in nociception / Z. Shengtai, K. Spogmai, D. Junhui [et al.] // *Pain*. — 2007. — Vol. 67, N 5. — P. 114-119.
30. Opioidergic mechanisms are not involved in the anti—hyperalgesic effects of carbamazepine and oxcarbazepine / R. M. Stepanovic—Petrovic, M. A. Tomic, S. M. Vuckovic [et al.] // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol*. — 2007. — Vol. 3, N 29. — P. 191.
31. Peripheral antinociception by carbamazepine in an inflammatory mechanical hyperalgesia model in the rat : a new target for carbamazepine? / S. Vuckovic, M. Tomic, R. Stepanovic—Petrovic [et al.] // *J. Pharmacol. Sci*. — 2006. — Vol. 100, N 4 — P. 310-314.
32. Pharmacological treatment of fibromyalgia / M. Cazzola, P. Sarzi—Puttini, D. Buskila [et al.] // *Reumatismo*. — 2007. — Vol. 59, N 4. — P. 280-291.
33. Pinelli A. Effects of Carbamazepine Treatment on Pain Threshold Values and Brain Serotonin Levels in Rats / A. Pinelli, S. Trivulzio, L. Tomasoni // *Int. J. of Exp. And Clin. Pharmacol*. — 1997. — Vol. 54, N 3. — P. 5.
34. Portegies P. Sensory neuropathy in HIV infection: pathogenesis and therapy / P. Portegies, N. R. Rosenberg // *Ned. Tijdschr Geneesk*. — 2001. — Vol. 145, N 15. — P. 731-735.

35. Premedication with gabapentin : the effect on tourniquet pain and quality of intravenous regional anesthesia / A. Turan, P. F. White, B. Karamanlioglu [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2007. — Vol. 104, N 1. — P. 97-101.
36. Role of alpha2 - adrenoceptors in the local peripheral antinociception by carbamazepine in a rat model of inflammatory mechanical hyperalgesia / S. Vuckovic, M. Tomic, R. Stepanovic—Petrovic [et al.] // *Methods. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 29, N 10 — P. 689-696.
37. Sindrup S. H. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy / S. H. Sindrup, T. S. Jensen // *Neurology.* — 2000. — Vol. 55, N 7. — P. 915-920.
38. Specific antinociceptive activity of cholest — 4 — en — 3 - one, oxime (TRO19622) in experimental models of painful diabetic and chemotherapy—induced neuropathy / T. Bordet, B. Buisson, M. Michaud [et al.] // *J. Pharmacol Exp. Ther.* — 2008. — Vol. 326, N 2. — P. 623-632.
39. Stress - dependent antinociceptive effects of carbamazepine : a study in stressed and nonstressed rats / S. Mashimoto, I. Ushijima, M. Suetsugi [et al.] // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 1998. — Vol. 22, N 1. — P. 159-168.
40. The anti - hyperalgesic effects of carbamazepine and oxcarbazepine are attenuated by treatment with adenosine receptor antagonists. / M. Tomic, S. Vuckovic, R. Stepanovic—Petrovic [et al.] // *Pain.* — 2008. — Vol. 111, N 3. — P. 253-260.
41. The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: a dose—ranging study / P. F. White, B. Tufanogullari, J. Taylor [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2009. — Vol. 108. — P. 1140-1145.
42. Use of oxcarbazepine to treat a pediatric patient with resistant complex regional pain syndrome / K. Lakwani, A. Shoham, J.L. Koh // *J. Pain.* — 2005. — Vol. 6, N 10. — P. 704-706.
43. Xiao W. Experimental studies of potential analgesics for the treatment of chemotherapy - evoked painful peripheral neuropathies / W. Xiao, L. Naso, G. J. Bennett // *Pain Med.* — 2008. — Vol. 9, N 5. — P. 505-517.
44. Zorowitz R. D. Usage of pain medications during stroke rehabilitation : the Post - Stroke Rehabilitation Outcomes Project (PSROP) / R. D. Zorowitz, R. J. Smout, J. A. Gassaway // *Top. Stroke Rehabil.* — 2005. — Vol. 12, N 4. — P. 37-49.

