

Л. М. Маркозова

**МІСЦЕ ГАБАПЕНТИНОЇДІВ ПІД ЧАС НАДАННЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ДОПОМОГИ
ХВОРИМ З ПСИХІЧНИМИ ТА ПОВЕДІНКОВИМИ РОЗЛАДАМИ
ЗГІДНО З ПРИНЦИПАМИ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ
(огляд літератури)**

L. M. Markozova

**THE PLACE OF GABAPENTINOIDS IN PROVIDING SPECIALIZED CARE TO PATIENTS WITH MENTAL
AND BEHAVIORAL DISORDERS ACCORDING TO THE PRINCIPLES OF EVIDENCE-BASED MEDICINE
(literature review)**

Ключові слова: психічні та поведінкові розлади, алкогольна залежність, медична допомога, габапентиноїди

Key words: mental and behavioral disorders, alcohol dependence, medical care, gabapentinoids

В роботі розглянута проблема використання габапентиноїдів на сучасному етапі особам з психічними та поведінковими розладами згідно з принципами доказової медицини на основі даних літератури та власного досвіду автора; визначено, що немає спільної думки серед авторів. Зроблені висновки, що використання габапентиноїдів особам з психічними та поведінковими розладами є їх застосуванням не за прямим призначенням; наголошено на потребі дотримувати баланс між потенційною користю та ризиком заподіяння шкоди та зважати на високий потенціал розвитку залежності від габапентиноїдів у пацієнтів з різною нозологією, у зв'язку з чим призначення габапентиноїдів не рекомендовано для надання спеціалізованої допомоги хворим як монотерапії, питання ефективності комбінованої терапії залишається відкритим. Використання габапентиноїдів для надання спеціалізованої допомоги не рекомендовано як особам з залежністю від алкоголю та інших психоактивних речовин, так і з будь-яким іншим видом залежності. Визначені особливості застосування габапентиноїдів пацієнтам похилого віку та особам з опіоїдною залежністю.

The article considers the problem of the use of gabapentinoids at the present stage to persons with mental and behavioral disorders according to the principles of evidence-based medicine based on the literature and the author's own experience; the absence of a common opinion among the authors is determined; conclusions are drawn that the use of gabapentinoids to persons with mental and behavioral disorders are not for their intended purpose; the necessity of maintaining a balance between the potential benefits and the risk of harm and taking into account the high potential for the development of dependence on gabapentinoids in patients with different nosologies is emphasized, and therefore the appointment of gabapentinoids is not recommended for providing specialized care to patients as monotherapy, the question of the effectiveness of combination therapy remains open. The use of gabapentinoids is not recommended for providing specialized care for people with dependence on alcohol and other psychoactive substances, or with any other type of dependence. The features of the use of gabapentinoids in elderly patients and people with opioid dependence are determined.

На сьогодні використання габапентиноїдів не за прямим призначенням є проблемою як в світі, так і в Україні, оскільки протягом останніх років збільшилась кількість повідомлень про зловживання габапентиноїдами [1—5, 8]. За даними фармакологічного нагляду з Системи звітування про небажані явища Управління з контролю за продуктами та ліками (FAERS), в результаті проведеного дослідження (2012—2016 рр.) з метою аналізу епідеміологічної інформації про характер та масштаби зловживання габапентиноїдами зареєстровано 10 038 побічних ефектів зі всіх випадків для габапентину (ГБП), включно з 576 (5,7 %) випадками, що пов'язані зі зловживанням, та 571 випадок для прегабаліну (ПГБ), зокрема 58 (10,2 %), що пов'язані зі зловживанням. Цей факт довів нагальну потребу подальших досліджень [6]. Зокрема, в багатьох країнах (Саудівська Аравія, Об'єднані Арабські Емірати, Аргентина, Вірменія, Росія, Туреччина, Йорданія, Норвегія,

Швеція), починаючи з 2015 року, препарати ПГБ та ГБП відпускають тільки за рецептом лікаря, а з квітня 2019 року у Великій Британії також введено більш жорстке регулювання продажу габапентиноїдів у зв'язку зі зверненнями у фармакологічний нагляд означеної країни щодо випадків зловживання ПГБ ($n = 113$), ГБП ($n = 11$) та розвитку залежності (ПГБ — $n = 98$, ГБП — $n = 9$) за період з моменту схвалення препарату до квітня 2019 року. Ці препарати з погляду доказової медицини були включені в клас C [9]. Треба відзначити, що в Сполучених Штатах Америки (США) ПГБ включений до списку V, тобто вважається найменш достовірним з контрольованих речовин, які можуть бути використані не за призначенням та призводять до дуже обмеженої фізичної або психологічної залежності, але незважаючи на їх низький потенціал зловживання, вони все ще потребують належного обігу та застосування з обережністю [10].

Відомо, що габапентиноїди за хімічною будовою подібні до гамма-аміномасляної кислоти

(ГАМК), проте механізм дії препаратів цієї групи не пов'язаний з прямим впливом на ГАМК-рецептори і повністю не вивчений [11]. До габапентинів, які клінічно використовують, належать габапентин, прегабалін. Ці препарати додають в схеми лікування широкого спектра станів: біполярний розлад; комплексний регіональний больовий синдром; синдром дефіциту уваги; синдром неспокійних ніг; періодичні рухи кінцівок; порушення сну; депресія; головний біль; мігрень; фіброміалгія; епілепсія; нейропатичний біль; синдром алкогольної залежності (АЗ), стан відміни алкоголю (СВА) та інших захворювань [1—5, 7, 8, 11—32]. Останнім часом спостерігається збільшення кількості нових виписуваних рецептів на габапентиніди (наприклад, у Великій Британії вона потроїлася з 2007 до 2017 року, така ж тенденція спостерігається у США), але вона не корелює з доказами ефективності габапентинідів в клінічній практиці. Габапентиніди і далі приписують і для лікування болю в спині, незважаючи на докази їхньої неефективності та чіткі рекомендації NICE [1, 11, 33, 34]. Метааналіз восьми рандомізованих контрольованих досліджень не показав істотного зменшення болю при прийманні габапентинідів порівняно з плацебо у трьох дослідженнях, а ПГБ у трьох дослідженнях показав найгірші результати порівняно з іншими анальгетиками [1].

ПГБ часто використовують для лікування хронічного болю, що спричинений фіброміалгією. Препарат ліцензований для цього показання FDA у США, але не у Великій Британії. Проте ефективність ПГБ є помірною. Кокранівський огляд показав, що ПГБ дуже ефективний лише у невеликої частини пацієнтів з помірним та сильним болем (приблизно на 10 % більше, ніж плацебо). Є мало доказів, що підтверджують ефективність ПГБ при фіброміалгії [1, 10, 21, 35].

З метою купірування післяопераційного болю габапентиніди часто використовують як частину мультимодальної аналгезії для зменшення вживання опіоїдів, що пов'язано з численними побічними ефектами (нудота, блювання, седативний ефект, пригнічення центру дихання). Їх додають з метою прискореного відновлення, особливо після операцій із заміни тазостегнового та колінного суглобів. Однак є суперечливі докази на користь їх застосування. Більшість оглядів демонструють зменшення вживання опіоїдів у післяопераційному періоді, яке часто буває незначним, різниця становить лише 5 мг морфіну на добу. Застосування ГБП в післяопераційному періоді не впливало на час зникнення післяопераційного болю у змішаній когорті хірургічних пацієнтів, що було пов'язано з помірним збільшенням частоти припинення вживання опіоїдів у зв'язку з підвищеним ризиком побічних ефектів (запаморочення, посилення седативного ефекту), а також зі збільшенням частоти приймання налоксону. Габапентиніди збільшують ризик пригнічення центру дихання, спричиненого опіоїдами, що може призвести до смерті хворого.

Часто габапентиніди використовують в післяопераційному періоді для запобігання появи хроніч-

ного післяопераційного болю, проте докази — недостатні, оскільки більшість випробувань обмежені невеликим розміром вибірки та невідповідним дизайном. У Кокранівському огляді зроблено висновок, що габапентиніди не запобігають хронічному післяопераційному болю [1]. Відомо, що найбільш поширеними причинами неракового хронічного болю є біль в спині, фіброміалгія, остеоартрит і головний біль. Хронічний біль визначений Міжнародною асоціацією з вивчення болю як біль, який зберігається після стандартного часу загоєння тканин, яке становить три місяці, але якщо пацієнт протягом цього часу приймає габапентиніди не так як має бути (не додержується дози, зловживає, немає певного контролю з боку лікаря тощо), то має високий ризик формування залежності [4, 34].

Треба також враховувати, що під час приймання габапентинідів не менше ніж у 11 % пацієнтів спостерігаються побічні ефекти, що призводять до припинення приймання. Найчастіше спостерігаються запаморочення (19 %), сонливість (14 %), порушення ходи (14 %), нечіткість зору (7 %), серед інших поширених побічних ефектів — такі: порушення концентрації уваги, сплутаність свідомості, втрата пам'яті, зміна настрою, рухові розлади, розлад сну, порушення мовлення. Більшість побічних реакцій, пов'язаних зі стовбуровими структурами головного мозку та вищою функцією кори головного мозку, мають чітку залежність «доза — відповідь» з підвищеним ризиком ускладнень при вищих дозах. Однак побічні ефекти, пов'язані з зором (амбліопія, помутніння зору), з'явилися при нижчих дозах ПГБ — 300 мг/добу, диплопія ж спостерігалася тільки при дозах 600 мг/добу. Збільшення маси тіла спостерігалось у 25 % всіх пацієнтів, які отримували ПГБ. Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (здуття живота, порушення апетиту, запор, сухість у роті та нудота) залежать від дози, за винятком запору [1].

Докази використання габапентинідів при не нейропатичному болю та інших показаннях не зазначенням є, кількість рецептів на ліки, що виписують не за прямим призначенням, у первинній медико-санітарній допомозі збільшується. Зокрема, у Великій Британії 2017 року кількість рецептів становила 52,0 % на отримання ГБП та 54,8 % рецептів на отримання ПГБ із встановленими показаннями, з яких на частку нейропатичного болю припадало 80,4 % та 58,3 % відповідно. Кількість рецептів на ПГБ в цій країні збільшилася з 2,7 млн 2013 року до 7 млн 2018 року, як і кількість рецептів на ГБП (збільшилася з 3,5 млн до приблизно 7 млн).

Щодо призначення габапентинідів при станах залежності від психоактивних речовин (ПАР), то, за даними літератури, є різні, навіть протилежні думки, але більшість авторів наполягають, що треба й надалі вивчати це питання. Зокрема, симптоми відміни алкоголю є облігатним проявом у осіб із АЗ і з'являються в період від 12 годин до 7 днів після припинення вживання, причому здебільшого вони

виникають між 24—48 годинами. Більше ніж половина пацієнтів повідомляють про дезорієнтацію. Серед інших симптомів, які схожі на стан відміни бензодіазепінів та алкоголю, — тахікардія, серцебиття, занепокоєння, потовиділення, гіпертонія, тремор, шлунково-кишкові симптоми, параноя, слухові галюцинації та суїцидальні думки. У пацієнтів з супутніми психічними захворюваннями та у людей похилого віку є підвищений ризик розвитку стану відміни алкоголю (СВА). Висловлено припущення, що люди похилого віку більш вразливі через вікове зниження ГАМК-опосередкованого кіркового гальмування та зміни в експресії рецепторів глутамату. З метою мінімізації ризику ефектів відміни у пацієнтів цієї групи запропоновано повільніше зниження дози ГБП, а саме двічі на тиждень на 10—25 % [1].

На думку В. J. Mason із співавторами (2018), незважаючи на те, що зловживання алкоголем є п'ятим провідним фактором ризику передчасної смерті та інвалідності в усьому світі, менше ніж 10 % хворих американців отримують фармакологічне лікування розладу, пов'язаного з вживанням алкоголю. Дані одноцентрових досліджень доводять, що застосування ГБП як модулятора ГАМК-ергічних кальцієвих каналів призводить до зменшення споживання алкоголю та зниження потягу до алкоголю, а також пов'язаних з алкоголем порушень сну та настрою протягом декількох місяців після припинення вживання речовини, та припускають терапевтичний потенціал ГБП для лікування СВА та розладів, пов'язаних із неалкогольними ПАР, але роблять акцент на тому, що треба проводити подальші дослідження [1].

Проведений метааналіз 10 відібраних досліджень щодо впливу ГБП на симптоми СВА та потяг до алкоголю свідчить про помірну ефективність препарату, але ці результати, на думку авторів, потребують подальшого вивчення за допомогою ретельніше спланованих досліджень [2].

Проведене ретроспективне когортне дослідження (2015—2018 рр.) щодо оцінки впливу високих доз ГБП на потребу в бензодіазепінах, симптоми СВА та тривалість перебування у стаціонарі у пацієнтів в стані відміни алкоголю показало, що пацієнти ($n = 50$), які отримували високі дози ГБП (≥ 1800 мг/добу), потребували значно меншої загальної кількості бензодіазепінів ($88,5 \pm 35,6$ мг проти $109,5 \pm 53,4$ мг [еквіваленти лоразепаму], $p = 0,023$), невеликі значення середнього показника CIWA-Ar ($7,7 \pm 3,9$ проти $10,1 \pm 4,7$, $p = 0,010$) та максимальну оцінку за CIWA-Ar ($16,0 \pm 7,0$ проти $12,6 \pm 6,1$, $p = 0,016$) на третій день госпіталізації, ніж пацієнти групи контролю ($n = 50$) [26]. Доведено, що ГБП сприяє утриманню від вживання, зниженню потягу до алкоголю, поліпшенню настрою та якості сну при прийманні більш високих доз; проте дані щодо ефективності та безпеки застосування високих доз ГБП в рамках лікування СВА — обмежені. Встановлено, що ранній початок приймання високих доз ГБП пов'язаний зі значним зменшенням впливу бензодіазепінів, швидшою стабілізацією симптомів,

пов'язаних із СВА, та короткішим терміном перебування у стаціонарі, але потрібні подальші дослідження щодо оцінки впливу ГБП на довгострокову безпеку та повторну госпіталізацію [26].

За результатами оглядів літератури (MEDLINE, PubMed 1996—2015 рр.), що оцінювали англomовні проспективні дослідження щодо ефективності ГБП при СВА ($n = 5$) та синдромі АЗ ($n = 5$), визначено, що потрібні додаткові дані про безпеку, перш ніж можна буде вважати монотерапію ГБП звичайним стандартом лікування. ГБП позитивно впливав на результати, пов'язані зі сном і настроєм/занепокоєнням, що може призвести до довгострокових переваг при продовженні його призначення після періоду відміни для лікування АЗ. Дослідження, що оцінюють ГБП при АЗ, продемонстрували дозозалежні переваги щодо повної помірності показників відмови від вживання алкоголю у великій кількості та потягу до алкоголю. Автори вважають, що ГБП може відігравати певну роль у лікуванні СВА легкого ступеня, але майбутні дослідження мають бути зосереджені на стратегіях адекватного дозування; препарат слід застосовувати для лікування АЗ, коли бар'єри перешкоджають використанню традиційних засобів, та мають бути проведені додаткові дослідження для підтвердження результатів досліджень, проведених на сьогодні [3].

За даними проведеного амбулаторно 12-тижневого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження (2004—2010 рр.) пацієнтів з АЗ ($n = 150$) з призначенням перорально ГБП з рандомізованим діапазоном доз (доза 0 [плацебо], 900 мг або 1800 мг/добу) із супутнім консультуванням лікаря, виявлено, що ГБП (особливо доза 1800 мг) був ефективним при лікуванні АЗ та пов'язаних з рецидивами симптомів безсоння, дисфорії та потягу до ПАР із сприятливим профілем безпеки [27].

У статті R. F. Anton з співавторами (2020) висвітлені результати подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження (2014—2018 рр.) ефективності ГБП у осіб з АЗ ($n = 145$) в стані відміни помірного та тяжкого ступеня виразності в дозі 1200 мг/добу перорально порівняно з плацебо, а також 9 відвідувань лікаря (кожне — по 20 хв). Оцінювали ефективність ГБП порівняно з плацебо в учасників, які проходили скринінг та отримували лікування в амбулаторних умовах протягом 16 тижнів, а також осіб, які відповідали критеріям СВА після трьох діб утримання від вживання алкоголю ($n = 96$). Реєстрували щоденне вживання алкоголю та визначали вміст трансферину з дефіцитом вуглеводів у крові, показник важкого вживання алкоголю на початковому рівні та щомісяця під час лікування. Порівнювали кількість осіб, у яких не було запою (27 %), осіб з повним утриманням від вживання (18 %) та осіб, що отримували плацебо (4 %), та додатково оцінювали основні симптоми СВА до дослідження. В групі осіб з важким вживанням алкоголю на початку дослідження спостерігалися позитивні ефекти ГБП в дні без вживання алкоголю та повного утримання порівняно з плацебо, тоді як у групі осіб з помірним

вживанням алкоголю достовірних відмінностей не було. Ці результати були аналогічними щодо інших показників споживання алкоголю, коли ГБП був ефективнішим ніж плацебо лише у групі осіб з СВА. Проте після вживання ГБП виникало запаморочення, яке не впливало на ефективність. На думку авторів, ГБП може бути найефективнішим у людей з АЗ та симптомами СВА в анамнезі. Автори вважають, що майбутні дослідження мають оцінити зміни сну та настрою під час раннього одужання як медіатори ефективності ГБП [28]. Однак при публікуванні цієї статті заявлено про конфлікт інтересів.

Щодо лікування пацієнтів із симптомами СВА від легкого до помірного ступеня без додаткових факторів ризику розвитку тяжкого чи ускладненого ступеня вираженості СВА, слід якщо можна проводити амбулаторно, зокрема і підтримувальну терапію та фармакотерапію. Автори вважають, що в разі легкої вираженості симптомів СВА пацієнтів можна лікувати карбамазепіном чи ГБП. Бензодіазепіни є терапією першої лінії при помірних та тяжких симптомах, а лікування карбамазепіном і ГБП (доказ С) — як потенційна додаткова або альтернативна терапія за умов щоденного спостереження лікаря за амбулаторними пацієнтами з СВА протягом п'яти днів після останнього приймання алкоголю, щоб переконатися у полегшенні симптомів та оцінити потребу у додатковому лікуванні. На думку авторів, лікарі первинної медико-санітарної допомоги повинні запропонувати тривале лікування пацієнтам із АЗ, зокрема і фармакотерапію, на додаток до лікування СВА [29].

Звісно, що використання лоразепаму у лікуванні пацієнтів з СВА пов'язане з певним ризиком. Під час вивчення даних ретроспективного відкритого дослідження [30], в якому порівнюють результати купірування СВА з використанням стандартного протоколу дозування лоразепаму (група контролю) та дозування лоразепаму в поєднанні з ГБП (група основна) у пацієнтів з АЗ ($n = 982$; 64,0 % — чоловічої статі) виявлено, що для збільшення дози ГБП використовували початкову дозу навантаження (900 мг) і зниження дози протягом трьох днів. Результати включали середню тяжкість симптомів та середню дозу лоразепаму під час лікування. Виявлено, що пацієнти основної групи були старші за віком і демонстрували дещо тяжчі симптоми СВА, ніж пацієнти групи контролю. Загальні симптоми СВА легкого або помірного ступеня зменшувалися дещо швидше у пацієнтів основної групи; проте симптоми важкого ступеня СВА — зникали повільніше. Встановлено, що порівняно з монотерапією лоразепамом осіб із симптомами СВА, збільшення дози ГБП не приводило до найкращих результатів, у зв'язку з чим ці результати не підтримують планове використання ГБП як доповнення до бензодіазепіну під час стаціонарного лікування пацієнтів з СВА [30].

За даними літератури (PubMed з 1993 р. до жовтня 2015 р.) проведено аналіз звітів про випадки та дослідження пацієнтів ($n = 18$), які зловживали ГБП, стали залежними від нього або у них сформувався синдром

відміни [7]. Виявлені численні задокументовані випадки зловживання ГБП, ознак залежності та стану відміни. Незважаючи на те, що ГБП іноді розглядають як варіант лікування АЗ та токсикоманії, важливо контролювати поведінку, пов'язану з пошуком наркотиків. Факт зловживання алкоголем чи ПАР, мабуть, є важливою частиною анамнезу хвороби пацієнта під час оцінювання ризику розвитку залежності та залежної поведінки. Автори застерігають постачальників медичних послуг про цей ризик для пацієнтів, котрими опікуються лікарі, і рекомендують спостерігати за пацієнтами щодо ознак зловживання/залежності, а також симптомів відміни [7].

Інші автори (Huiqiong Deng et al, 2021) описують клінічний випадок розвитку стану відміни ГБП у особи, яка пройшла курс лікування з приводу АЗ; звертають увагу на потребу поступового тривалого зниження дози ГБП (протягом 18 місяців) після призначення препарату в дозі 1200 мг/добу з використанням протоколу BRAVO [8].

Систематичний аналіз опублікованої літератури (бази даних PubMed та Ovid MEDLINE) щодо ефективності ГБП при лікуванні психічних розладів і розладів, пов'язаних із вживанням ПАР (з 2604 статей відібрано 54), показав, що ГБП може бути ефективним та клінічно корисним при різних формах тривожних розладів; незначно ефективний — при біполярному розладі як додатковий терапевтичний засіб, тоді як докази для монотерапії — непереконливі; при розладах, пов'язаних із вживанням ПАР, ГБП ефективний при СВА легкого та середнього ступеня тяжкості (зменшує потяг до алкоголю, підвищує рівень помірності та відстрочує повернення до пияцтва); при опіоїдній залежності та залежності від канабісу, але є обмежена кількість доказів на підтримку його використання [12, 13, 31]. Істотних переваг ГБП при лікуванні обсессивно-компульсивного розладу, посттравматичного стресового розладу, депресії чи зловживання кокаїном та амфетаміном не спостерігалось. Автори дійшли висновку, що ГБП, мабуть, ефективний при деяких формах тривожних розладів (передопераційна тривога, тривога у пацієнтів з раком молочної залози, що вижили, соціальна фобія). Доведено, що ГБП є безпечним та ефективним при лікуванні АЗ, але лише як додаткове лікування, а не монотерапія. Автори зазначають, що численні клінічні дослідження, що обговорюються в цьому огляді, є відкритими випробуваннями, які менш ретельно аналізують за своєю природою, тому потрібні додаткові клінічні випробування з великою кількістю пацієнтів, щоб підтримати використання ГБП не за прямим призначенням при психічних розладах та розладах, пов'язаних із вживанням ПАР, та потрібні ширші дослідження, щоб вивчити не тільки ефективність габапентиніду, а також безпеку та стерпність [31].

Дані змішаного огляду суспільної охорони здоров'я [32] зі швидкою оцінкою доказів 77 статей (01.2008 — 03.2018 рр.), з пошуком в MEDLINE, Embase, PsycINFO, а також в бібліотеках Cochrane

и King'sFund, відкритий запит даних про досвід пацієнтів та оцінку послуг, а також ретроспективний, пов'язаний з пацієнтами аналіз бази даних рецептів Національної служби охорони здоров'я Business Services Authority (2015—2018 pp.) для всіх дорослих свідчать, що протягом року понад чверті дорослого населення Великої Британії виписано рецепти на антидепресанти, опіоїди (від неракового болю), габапентиніди, бензодіазепіни або Z-препарати. Тривале (> 12 місяців) призначення таких препаратів є звичайною річчю, незважаючи на те, що воно або не рекомендовано клінічними настановами, або в багатьох випадках має сумнівну ефективність. Автори вважають, що потрібні посилені національний та місцевий моніторинг, найкращий керований індивідуальний догляд та взаємоузгоджене між лікарем та пацієнтом прийняття рішень [32].

Є також думка щодо обмеженого призначення габапентинідів, з керованим доглядом, з необхідністю розроблення програми для обмеження використання ГБП конкретними фактичними ситуаціями, а ключові особи, які приймають рішення в практиці керованого догляду, мають бути впевненими в необхідності цих обмежень щодо використання ГБП [36].

За нашими спостереженнями, протягом останніх років збільшується кількість пацієнтів, які звертаються до наркологів зі скаргами на втрату апетиту, роздратованість, схуднення, порушення концентрації уваги, збільшення дози до 2000 мг/добу, неможливість самостійно припинити приймання габапентинідів. Зі слів пацієнтів, вони отримували ПГБ/ГБП за призначенням лікаря з метою терапії нейронального болю протягом 2—3 місяців або як антикревінгову терапію. Характерним є розвиток залежності від габапентинідів в короткі строки. З метою самостійного припинення вживання габапентинідів пацієнти намагалися перейти до вживання алкоголю або енергетичних напоїв, що погіршувало стан пацієнтів аж до розвитку стану відміни, ускладненого судомами (F15.31 за МКХ-10) або F19.31 — у випадку поєднаного вживання габапентинідів та алкоголю. Отже, неконтрольоване приймання пацієнтами габапентинідів призводить до розвитку залежності, погіршення стану здоров'я та якості життя пацієнтів [4].

Результати проведеного огляду дають змогу сформулювати такі висновки.

Використання габапентинідів особам з психічними та поведінковими розладами є їх застосуванням не за прямим призначенням; треба дотримуватися балансу між потенційною користю та ризиком заподіяння шкоди; зважати на високий потенціал розвитку залежності від габапентинідів, у зв'язку з чим призначення габапентинідів не рекомендовано для надання спеціалізованої допомоги хворим як монотерапії, питання ефективності комбінованої терапії залишається відкритим.

Використання габапентинідів особам з залежністю від алкоголю та інших ПАР не рекомендовано для надання спеціалізованої допомоги хворим як із АЗ, так і з будь-яким видом залежності.

Під час використання габапентинідів особам похилого віку треба зважати на вікові особливості, стан пацієнта, ймовірні побічні ефекти (пригнічення центру дихання), наявність алкогольної/опіоїдної залежності в анамнезі.

Доцільно утримуватися від призначення габапентинідів особам з опіоїдною залежністю у зв'язку з ризиком виникнення пригнічення центру дихання.

Список літератури

1. Mason B. J. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder / B. J. Mason, S. Quello, F. Shadan // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2018. Jan. 27(1). 113—124. DOI: <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1417383>.
2. Effectiveness of gabapentin in reducing cravings and withdrawal in alcohol use disorder: a meta-analytic review / Ahmed S., Stanciu C. N., Kotapati P. V. [et al.] // *Prim Care Companion CNS Disord*. 2019. Aug 22. 21(4). 19r02465. DOI: <https://doi.10.4088/PCC.19r02465>.
3. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence / Jonathan G. Leung, Daniel Hall-Flavin, Sarah Nelson [et al.] // *Ann Pharmacother*. 2015. 49(8). 897—906. DOI: <https://doi.10.1177/1060028015585849>.
4. Маркозова Л. М. Проблема застосування габапентинідів в медичній практиці / Л. М. Маркозова // *Матеріали науково-практичної конф. «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні»*, 22—23 квітня 2021 р., м. Харків. С. 84.
5. Антюфеев О. В. Залежність від прегабаліну — лірика, лінбаг, неогабін і габани / О. В. Антюфеев. URL: <https://renessans-center.com/uk/likuvannya-narkomaniji/zalezhnist-vid-pregabalinu-neogabin-lirika-algerika-ta-gabana>.
6. Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS) / K. E. Evoy, J. R. Covvey, A. M., Peckham A. M. [et al.] // *Res Social Adm Pharm*. 2019 Aug. Vol. 15(8). P. 953—958. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.06.018>.
7. Mersfelder T. L. Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal / T. L. Mersfelder, W. H. Nichols // *Ann Pharmacother*. 2016. 50(3). 229—233. DOI: <https://doi.10.1177/1060028015620800>.
8. Deng H. Gabapentin dependence and withdrawal requiring an 18-month taper in a patient with alcohol use disorder: a case report / H. Deng, O. Benhamou, A. Lembke // *Journal of Addictive Diseases*. Oct-Dec 2021. 39(4). 575—578. DOI: <https://doi.10.1080/10550887.2021.1907502>.
9. Latest advice for medicines users. Drug Safety Update. MHRA: The monthly newsletter. Vol. 12, issue 9: April 2019: P. 9—10. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/795950/April-2019-PDF-final.pdf.
10. Preuss C. V. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks / C. V. Preuss, A. Kalava, K. C. King // In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30726003.
11. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice / M. Chincholkar // *British Journal of Pain*. 2020. May, 14(2). 104—114. DOI: <https://doi.10.1177/2049463720912496>.
12. Biological rationale and potential clinical use of gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, insomnia and anxiety: protocol for a systematic review and meta-analysis / Houghton K. T., Forrest A., Awad A. [et al.] // *BMJ Open*. 2017. Mar 27; 7(3). e013433. DOI: <https://doi.10.1136/bmjopen-2016-013433>.
13. A Systematic Review of the Clinical Use of Gabapentin and Pregabalin in Bipolar Disorder / Ng Q. X., Han M. X., Teoh S. E.

[et al.] // *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). 2021. Aug 24. 14(9). 834. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph14090834>.

14. Gabapentin for complex regional pain syndrome in Machado-Joseph disease: a case report / [Lo Y. C., Liao K. K., Lee Y. C., Soong B. W.] // *J Med Case Rep*. 2011 Jul 1; 5: 268. DOI: [10.1186/1752-1947-5-268](https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-268).

15. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review / Taylor, S. S., Noor, N., Urits, I. [et al.] // *Pain Ther*. 2021. Dec. 10(2). 875—892. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00279-4>.

16. Frenette E. Restless legs syndrome in children: a review and update on pharmacological options / E. Frenette // *Current Pharmaceutical Design*. 2011. 17(15). 1436—42. DOI: <https://doi.org/10.2174/138161211796197142>.

17. Pharmacotherapeutic management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders / [Bruni O., Angriman M., Melegari M. G., Ferri R.] // *Expert Opin Pharmacother*. 2019. 22 Oct. 20(18). 2257—2271. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1674283>.

18. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: A randomized prospective crossover trial / Biyik Z., Solak Y., Atalay H. [et al.] // *Int Urol Nephrol*. 2013. Jun, 45(3). 831—837. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-012-0193-1>.

19. Basurto Ona X. Drug therapy for treating post-dural puncture headache / Basurto Ona X., Osorio D., Cosp Bonfill X. // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. 7. 78—87. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007887.pub3>.

20. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults / [Linde M., Mulleners W. M., Chronicle E. P., McCrory D. C.] // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. 6: CD010609. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010609>.

21. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults / Moore R. A., Wiffen P. J., Derry S. [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Apr 27. CD007938. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub3>.

22. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy / [Panebianco M., Al-Bachari S., Hutton J. L., Marson A. G.] // *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. Jan 12. 1(1): CD001415. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001415.pub4>.

23. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data / Nevitt S. J., Sudell M., Cividini S. [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. 2022. Apr 1; 4(4): CD011412. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011412.pub4>.

24. Moore J. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults / J. Moore, C. Gaines // *Br J Community Nurs*. 2019. 24(12). 608—609. DOI: <https://doi.org/10.12968/bjcn.2019.24.12.608>.

25. Garcia D. Gabapentin or Chronic Neuropathic Pain / D. Garcia // *Am Fam Physician*. 2015. 92(11). Online. PMID: 26760423.

26. High-Dose Gabapentin for the Treatment of Severe Alcohol Withdrawal Syndrome: A Retrospective Cohort Analysis / Alexander R. Levine, Lorna Carrasquillo, Jane Mueller [et al.] // *Pharmacotherapy*. 2019 Sep; 39(9). 881—888. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.2309>.

27. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial / Barbara J. Mason, Susan Quello, Vivian Goodell [et al.] // *JAMA Intern Med*. 2014. 174(1). 70—7. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11950>.

28. Efficacy of Gabapentin for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcohol Withdrawal Symptoms: A Randomized Clinical Trial / Anton R. F., Latham P., Voronin K. [et al.] // *JAMA Intern Med*. 2020. May 1; 180(5). 728—736. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0249>.

29. Tiglaio S. M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Outpatient Management / S. M. Tiglaio, E. S. Meisenheimer, R. C. Oh. // *Am Fam Physician*. 2021.104(3). 253—262. PMID: 34523874.

30. Fixed-dose gabapentin augmentation in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective, open-label study / A. Andaluz, D. DeMoss, C. Claassen [et al.] // *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2020. 46(1). 49—57. DOI: <https://doi.org/10.1080/00952990.2019.1634085>.

31. Use of Gabapentin in the Treatment of Substance Use and Psychiatric Disorders: A Systematic Review / S. Ahmed, R. Bachu, P. Kotapati [et al.] // *Front Psychiatry*. 2019. May 7. 10:228. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00228>.

32. Medicines associated with dependence or withdrawal: a mixed-methods public health review and national database study in England / John Marsden, Martin White, Fizz Annand [et al.] // *Lancet Psychiatry*. 2019. Nov, 6(11), 935—950. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30331-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30331-1).

33. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings: Clinical guideline [CG173]. Published: 20 November 2013. Last updated 22 September 2020. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>.

34. Clinical Guidelines: Consensus on the Best Practices in Pain Medicine / The American Academy of Pain (AAMP). 2022. URL: <https://painmed.org/clinical-guidelines/>.

35. Birse F. Moore Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults / F. Birse, S. Derry, R. Moor // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16; 2012(5): CD009485. doi: [10.1002/14651858.CD009485.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009485.pub2).

36. Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin / A. Mack // *J Manag Care Pharm*. 2003 Nov; 9(6). 559—568. DOI: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2003.9.6.559>.

References

1. Mason BJ, Quello S, Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018. Jan. 27(1). 113—124. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1417383>.

2. Ahmed S, Stanciu CN, Kotapati PV, et al. Effectiveness of gabapentin in reducing cravings and withdrawal in alcohol use disorder: a meta-analytic review. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2019; 21(4): 19r02465. <https://doi.org/10.4088/PCC.19r02465>.

3. Jonathan G Leung, Daniel Hall-Flavin, Sarah Nelson et al. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence. *Ann Pharmacother*. 2015. 49(8). 897—906. <https://doi.org/10.1177/1060028015585849>.

4. Markozova L. M. Problema zastosuvannya habapenty-noidiv v medychnii praktytsi. Materialy naukovo-praktychnoi konf. "Shchorichni terapevtychni chytannia. Neinfektsiini zakhvoriuvannia: profilaktyka ta zmitsnennia zdorovia v Ukraini", 22—23 kvitnia 2021 r., m. Kharkiv. S. 84.

5. Antufieiev O. V. Zalezhnist vid prehabalinu — lirika, linbah, neohabin i habany. <https://renessans-center.com/uk/likuvannya-narkomaniji/zalezhnist-vid-pregabalinu-neogabin-lirika-alge-rika-ta-gabana>.

6. Evoy KE, Covvey JR, Peckham AM, Ochs L, Hultgren KE. Reports of gabapentin and pregabalin abuse, misuse, dependence, or overdose: An analysis of the Food And Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS). *Res Social Adm Pharm*. 2019 Aug. Vol. 15(8). P. 953-958. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.06.018>.

7. Mersfelder TL, Nichols WH. Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2016. 50(3). 229—233. <https://doi.org/10.1177/1060028015620800>.

8. Huiqiong Deng, Ori-Michael Benhamou, Anna Lembke. Gabapentin dependence and withdrawal requiring an 18-month taper in a patient with alcohol use disorder: a case report. *J Addict Dis*. Oct-Dec 2021. 39(4). 575—578. <https://doi.org/10.1080/10550887.2021.1907502>.

9. Latest advice for medicines users. Drug Safety Update. MHRA: The monthly newsletter. Vol. 12, issue 9: April 2019: P. 9-10. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/795950/April-2019-PDF-final.pdf.
10. Charles V. Preuss, Arun Kalava, Kevin C. King. *Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30726003.
11. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *British Journal of Pain*. 2020. May; 14(2). 104–114. <https://doi.org/10.1177/2049463720912496>
12. Houghton KT, Forrest A, Awad A, et al. Biological rationale and potential clinical use of gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, insomnia and anxiety: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017. Mar 27; 7(3). e013433. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013433>.
13. Ng QX, Han MX, Teoh SE, et al. A Systematic Review of the Clinical Use of Gabapentin and Pregabalin in Bipolar Disorder. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). 2021 Aug; 14(9): 834. DOI: 10.3390/ph14090834.
14. Lo YC, Liao KK, Lee YC, Soong BW. Gabapentin for complex regional pain syndrome in Machado-Joseph disease: a case report. *J Med Case Rep*. 2011 Jul 1; 5: 268. doi: 10.1186/1752-1947-5-268.
15. Taylor, SS., Noor, N., Urits, I. et al. Complex Regional Pain Syndrome: A Comprehensive Review. *Pain Ther*. 10, 875–892 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00279-4>.
16. Frenette E. Restless legs syndrome in children: a review and update on pharmacological options. *Current Pharmaceutical Design*. 2011. 17(15). 1436–42. <https://doi.org/10.2174/138161211796197142>.
17. Bruni O, Angriman M, Melegari MG, Ferri R. Pharmacotherapeutic management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2019. 22 Oct. 20(18). 2257–2271. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1674283>.
18. Biyik Z, Solak Y, Atalay H. et al. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: A randomized prospective crossover trial. *Int Urol Nephrol*. 2013. Jun, 45(3). 831–837. <https://doi.org/10.1007/s11255-012-0193-1>.
19. Xavier Basurto Ona, Dimelza Osorio, Xavier Bonfill Cosp. Drug therapy for treating post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. 7. 78–87. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007887.pub3>.
20. Linde M., Mulleners W.M., Chronicle E.P., McCrory D.C. Gabapentin or pregabalin for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. 6: CD010609. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010609>.
21. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults / Moore RA, Wiffen PJ, Derry S. [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Apr 27. CD007938. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub3>.
22. Panebianco M, Al-Bachari S, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on treatment for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021. Jan 12. 1(1): CD001415. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001415.pub4>.
23. Sarah J Nevitt, Maria Sudell, Sofia Cividini, Anthony G Marson, Catrin Tudur Smith. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022. Apr 1; 4(4): CD011412. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011412.pub4>.
24. Moore J, Gaines C. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Br J Community Nurs*. 2019. 24(12). 608–609. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2019.24.12.608>.
25. Garcia D. Gabapentin for Chronic Neuropathic Pain. *Am Fam Physician*. 2015 Dec 1; 92(11): Online. PMID: 26760423.
26. Levine AR, Carrasquillo L, Mueller J, Nounou MI, Naut ER, Ibrahim D. Pharmacotherapy. High-Dose Gabapentin for the Treatment of Severe Alcohol Withdrawal Syndrome: A Retrospective Cohort Analysis. *Pharmacotherapy*. 2019 Sep; 39(9): 881–888. <https://doi.org/10.1002/phar.2309>.
27. Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014. 174(1). 70–7. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.11950>.
28. Raymond F. Anton, Patricia Latham, Konstantin Voronin, et al. Efficacy of Gabapentin for the Treatment of Alcohol Use Disorder in Patients With Alcohol Withdrawal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2020. May 1; 180(5): 728–736. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0249>.
29. Samuel M Tiglao, Erica S Meisenheimer, Robert C Oh. Alcohol Withdrawal Syndrome: Outpatient Management. *Am Fam Physician*. 2021. 104(3). 253–262.
30. Alex Andaluz, Dustin DeMoss, Cynthia Claassen et al. Fixed-dose gabapentin augmentation in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective, open-label study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2020. 46(1). 49–57. <https://doi.org/10.1080/00952990.2019.1634085>.
31. Saeed Ahmed, Ramya Bachu, Padma Kotapati et al. Use of Gabapentin in the Treatment of Substance Use and Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2019. May 7. 10: 228. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00228>.
32. John Marsden, Martin White, Fizz Annand et al. Medicines associated with dependence or withdrawal: a mixed-methods public health review and national database study in England. *Lancet Psychiatry*. 2019. Nov, 6(11), 935–950. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30331-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30331-1).
33. *Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings: Clinical guideline [CG173]*. Published: 20 November 2013. Last updated 22 September 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>.
34. Clinical Guidelines: *Consensus on the Best Practices in Pain Medicine*. The American Academy of Pain. 2022. URL: <https://painmed.org/clinical-guidelines/>.
35. Birse F., Derry S., Moore R. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16; 2012(5): CD009485. doi: 10.1002/14651858.CD009485.pub2.
36. Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. *J Manag Care Pharm*. Nov-Dec 2003. 9(6). 559–568. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2003.9.6.559>.

Надійшла до редакції 24.05.2022

МАРКОЗОВА Любов Михайлівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу клінічної та соціальної наркології Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»; асистент кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна; e-mail: marklubov15@gmail.com

MARKOZOVA Lubov, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of clinical and social narcology of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Assistant of clinical neurology, psychiatry, narcology and medical psychology Department, School of Medicine of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: marklubov15@gmail.com