

GABAPENTINOIDY V ANESTEZIOLOGII A INTENZIVNÍ PÉČI

Tomáš Gabrhelík



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

STŘET ZÁJMŮ



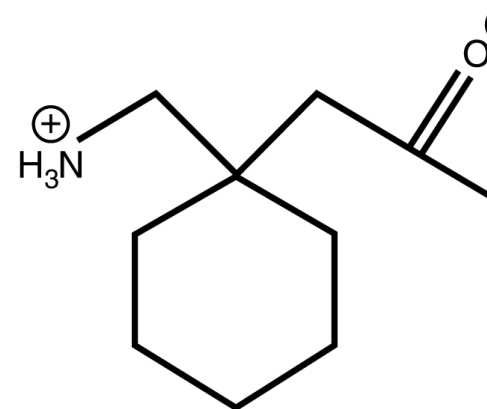
OBSAH



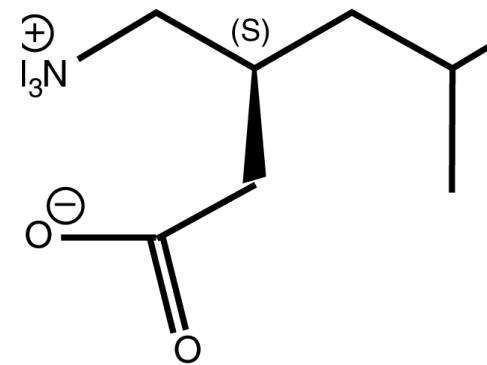
- farmakologie gabapentinoidů
- gabapentin vs.pregabalin
- vedlejší účinky
- primární indikace
- chronická bolest
- off label indikace
- gabapentinoidy v anesteziologii
- gabapentinoidy v IM
- trials
- závěr

GABAPENTIN, PREGABALIN (90. léta)

- aminokyseliny, strukturální analogy kyseliny γ -aminomáselné (GABA)
- receptor pro GABA není vazebním místem gabapentinu!!
- mají afinitu k α_2 - δ podjednotce napětově řízených kalciových kanálů
- $\downarrow$ influx kalcia $\rightarrow$ $\downarrow$ uvolnění glutamátu, norepinefrinu a substance P
- $\downarrow$ excitabilitu nervového systému – $\downarrow$ bolesti, EP



Gabapentin

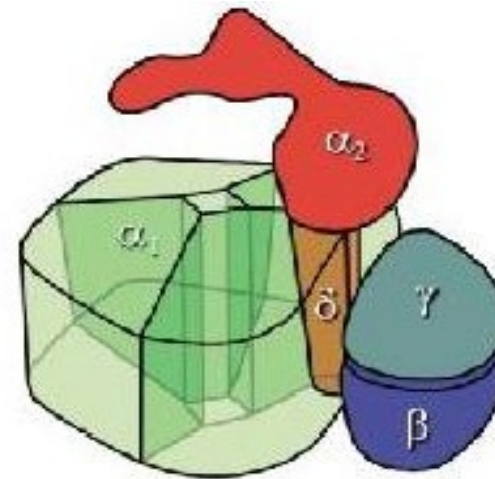
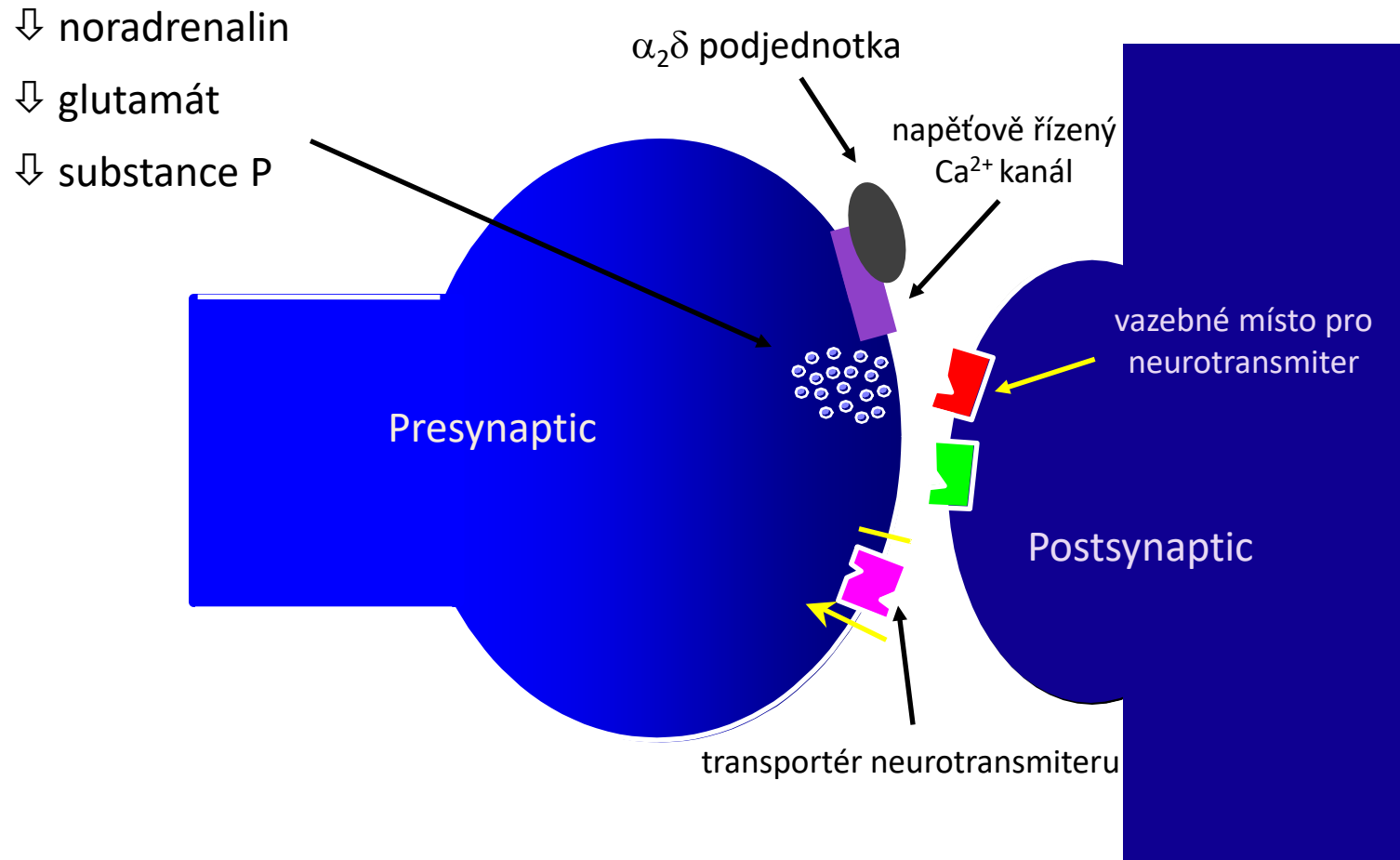


Pregabalin

FARMAKOLOGIE GABAPENTINOIDŮ

FARMAKODYNAMIKA GABAPENTINOIDŮ

Modulace uvolňování neurotransmiterů vazbou na $\alpha_2\delta$ podjednotku kalciového kanálu



elektron mikroskopický obraz

	Gabapentin	Pregabalin
Biologická dostupnost	27% - 60%	90%
T _{max} (max. plazmatická koncentrace)	2–3 h	1,3 h
Vazba na plazmatické proteiny	< 3%	0
Vazba na $\alpha_2\delta$ podjednotku Ca^{2+} kanálu	+	++++
Biologický poločas eliminace	5-7 h	5,5-6,7 h
Farmakokinetika - absorpce	nelineární	lineární
Metabolizace	0	0
Vylučování	ledvinami (100 % v nezměněné podobě)	ledvinami (92-99 % v nezměněné podobě)
Dávkování	3×d	2-3×d
Denní dávka	1800-2400 mg/d	150-600 mg/d (10x vyšší afinita k α_2/δ podjednotce)
Dosažení efektivní dávky	9 dnů	1 den
Interakce	antacida snižují biologickou dostupnost o 20-30 %	0

	Gabapentin	Pregabalin
Biologická dostupnost	27% - 60%	90%
T _{max} (max. plazmatická koncentrace)	2–3 h	1,3 h
Vazba na plazmatické proteiny	< 3%	0
Vazba na $\alpha_2\delta$ podjednotku Ca^{2+} kanálu	+	++++
Biologický poločas eliminace	5-7 h	5,5-6,7 h
Farmakokinetika - absorpce	nelineární	lineární
Metabolizace	0	0
Vylučování	ledvinami (100 % v nezměněné podobě)	ledvinami (92-99 % v nezměněné podobě)
Dávkování	3×d	2-3×d
Denní dávka	1800-2400 mg/d	150-600 mg/d (10x vyšší afinita k α_2/δ podjednotce)
Dosažení efektivní dávky	9 dnů	1 den
Interakce	antacida snižují biologickou dostupnost o 20-30 %	0

GABAPENTINOIDY - účinky

Analgetický, antialodynický a antihyperalgický efekt

Redukují neuropatickou bolest, excitabilitu CNS, ↓ spotřebu a NÚ opioidů¹

Výhodný bezpečnostní profil

- nízká parenchymová toxicita
- neovlivňují koagulaci ani GIT
- nízké lékové interakce
- na jaterní funkci nezávislá eliminace

Role v indikacích v oblasti akutní bolesti ?

- preemptivní analgezie
- pooperační neuropatická bolest (fantomová a pahýlová bolest, torakotomie...)
- intenzivní péče (neuropatická bolest, delirium) ¹

VEDLEJŠÍ ÚČINKY

sedace, únava, vertigo (závislé na dávce, individuální citlivost, věk)

dechová deprese, snížení tonu horních cest dýchacích

periferní edémy, ↑ hmotnosti

hypoglykémie, neutropenie²

sexuální dysfunkce – libido, erektilní dysfunkce, anorgasmie

kognitivní dysfunkce, vizuální poruchy (starší pacienti)

aktivace suicidálního chování

abuse, misuse!! – pregabalin - euforie

polékový hypereozinofilní syndrom (DRESS sy –Drug Reaction Eosinophilia)

sumace sedace s opioidy a benzodiazepiny – senioři!

CAVE! renální insuficience (redukce dávky u clearance kreatininu ≤ 79 ml/min) ²

VEDLEJŠÍ ÚČINKY

sedace, únava, vertigo (závislé na dávce, individuální citlivost, věk)

dechová deprese, snížení tonu horních cest dýchacích

periferní edémy, ↑ hmotnosti

hypoglykémie, neutropenie²

sexuální dysfunkce – libido, erektilní dysfunkce, anorgasmie

kognitivní dysfunkce, vizuální poruchy (starší pacienti)

aktivace suicidálního chování

abuse, misuse!! – pregabalin - euforie

polékový hypereozinofilní syndrom (DRESS sy –Drug Reaction Eosinophilia)

sumace sedace s opioidy a benzodiazepiny – senioři!

CAVE! renální insuficience (redukce dávky u clearance kreatininu ≤ 79 ml/min) ²

PRIMÁRNÍ INDIKACE

GABAPENTIN

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

PREGABALIN

- Epilepsie
- Neuropatická bolest, fibromyalgie, spinal cord injury
- Generalizovaná úzkostná porucha (u dospělých)

ALGORITMUS LÉČBY NEUROPATICKÉ BOLESTI

1. linie terapie

- TCA (amitriptylin, imipramin), SNRI (duloxetin, venlafaxin - DM)
- **gabapentin, pregabalin**
- 5% lidocain – postherpetická neuralgie

2. linie terapie

- opioidy - tramadol, oxykodon, tapentadol, buprenorfin
- 8% kapsaicin, cannabis – PHN, HIV neuropatie
- karbamazepin, klonazepam, valproát, lamotrigin, NSAID, botulotoxin
- ketamin, mexiletin, kys. thioktová, klonazepam, lokální anestetika
- **pulzní radiofrekvenční terapie, neuromodulace**



**GABAPENTINOIDY
– chronická bolest**

GABAPENTINOIDY – chronická bolest

Kombinace NSAID s gabapentinoidy – aditivní efekt!

Inhibice COX-2 vede ke snížené tvorbě prostaglandinů a cyklooxygenázy, což brání zesilování přenosu neuropatické bolesti v oblasti zadních rohů míšních.

* [Romano et al., 2009](#)

pregabalin + celecoxib u bolestí zad, kombinace snížila bolest o 52 %

* [Kršiak, 2012](#)

čím vyšší relativní inhibice COX 2, tím je v kombinaci analgetický efekt větší

* [Gilron et al., Eur J Anaesthesiol. 2015](#)

gabapentin + koxiby, pooperační bolest po AHY, pozitivní výsledky

* [Karaca et al., J Invest Surg. 2017](#)

pregabalin + ibuprofen u L-CHCE – redukce pooperační konzumpce opioidů

Review

> [Lancet Neurol.](#) 2015 Feb;14(2):162-73.

doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0. Epub 2015 Jan 7.

Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis

Nanna B Finnerup¹, Nadine Attal², Simon Haroutounian³,
Ewan McNicol⁴, Ralf Baron⁵, Robert H Dworkin⁶, Ian Gilron⁷,
Maija Haanpää⁸, Per Hansson⁹, Troels S Jensen¹⁰,
Peter R Kamerman¹¹, Karen Lund¹, Andrew Moore¹²,
Srinivasa N Raia¹³, Andrew S C Rice¹⁴, Michael Rowbotham¹⁵,
Emily Sena¹⁶, Philip Siddall¹⁷, Blair H Smith¹⁸, Mark Wallace¹⁹

Affiliations + expand

PMID: 25575710 PMCID: [PMC4493167](#)

DOI: [10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](#)

Review

> [Neurology.](#) 2011 May 17;76(20):1758-65.

doi: 10.1212/WNL.0b013e3182100e0e. Epub 2011 Apr 11.

Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation

V Bril¹, J England, G M Franklin, M Backonja, J Cohen, D Del Toro,
E Feldman, D J Iverson, B Perkins, J W Russell, D Zochodne;
American Academy of Neurology;
American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine;
American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation

Practice Guideline

> [Diabetes Metab Res Rev](#) 2011 Oct;27(7):629-38. doi: 10.1002/dmrr.1225.

Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management

S Tesfaye¹, L Vileikyte, G Rayman, S H Sindrup, B A Perkins, M Baconja,
A I Vinik, A J M Boulton; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy

Affiliations + expand

PMID: 21695762 DOI: [10.1002/dmrr.1225](#)

Practice Guideline

> [Diabetes Metab](#) 2011 Nov;37(5):377-88.

doi: 10.1016/j.diabet.2011.06.003. Epub 2011 Aug 4.

Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management

A Hartemann¹, N Attal, D Bouhassira, I Dumont, H Gin, S Jeanne, G Said,
J-L Richard;
Working Group on the Diabetic Foot from the French-speaking Society of
Diabetology

Affiliations + expand

PMID: 21820345 DOI: [10.1016/j.diabet.2011.06.003](#)

KLINICKÝ STANDARD PRO FARMAKOTERAPII NEUROPATICKÉ BOLESTI

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

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

NEUROLOGY

2011; 79 (20): 1758-1765

Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy : Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation

V. Bril, J. England, C.M. Franklin, et al.

European Journal of Neurology 2010, 17: 1113–1123



EFNS GUIDELINES

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

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

Diabetes/Metabolism
Research and Reviews

2011;27:629-638

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



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

GABAPENTINOIDY - off label indikace

Perioperační medicína

- pooperační analgezie – odlišný mechanismus analgezie než NSAID, opioidy, lokální anestetika
- PONV

Abstinenční syndrom – alkohol, stimulanty, opioidy

Pruritus – uremie, jiná etiologie

Syndrom neklidných nohou (pro-drug gabapentin - enacarbil)

Insomnie

Delirantní stav v intenzivní péči



GABAPENTINOIDY - off label indikace

Perioperační medicína

- pooperační analgezie – odlišný mechanismus analgezie než NSAID, opioidy, lokální anestetika
- PONV

Abstinenční syndrom – alkohol, stimulanty, opioidy

Pruritus – uremie, jiná etiologie

Syndrom neklidných nohou (pro-drug gabapentin - enacarbil)

Insomnie

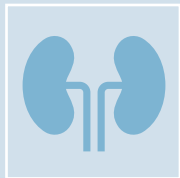
Delirantní stav v intenzivní péči



GABAPENTINOIDY v anesteziologii



Období 2002 – 2017



Premedikace

(gabapentin 300-600 mg)

signifikantní redukce PONV (kombinace s dexametazonem)⁵

redukce spotřeby opioidů a zlepšení kvality analgezie⁶



Součást pooperační analgezie

(gabapentin 1200 mg/24 h)

kardiochirurgie – CABG⁷

ortopedická chirurgie⁸

hysterektomie⁹

spondylochirurgie – lumbální oblast⁴

GABAPENTINOIDY v IM

Opioid-sparing effect

- dechová deprese, obstipace, delirium

Neuropatická bolest

- post-surgical pain, polyneuropatie kriticky nemocných

Součást analgosedativního režimu

- redukce požadavků na opioidy
- agitace, restlessness
- management deliria – dubiozní závěry

Syndrom z odnětí

- pomalá up- i down-titrace, chronickou medikací nevysazovat

Nevýhoda

- pouze p.o. aplikace / dysfunkce GIT

GABAPENTINOIDY v anesteziologii a IM

J R Coll Physicians Edinb 2017; 47: 310–3 | doi: 10.4997/JRCPE.2017.402

Gabapentin and pregabalin: do the benefits outweigh the harms?

EE Morrison¹, EA Sandilands², DJ Webb³

Abstract

Gabapentin and pregabalin prescribing in Scotland has increased substantially over recent years. Evidence suggests the use of these medicines off-label to treat chronic pain disorders indicates they are less effective than non-opioid analgesics. Notably, patients prescribed gabapentin and pregabalin but remain at risk of adverse drug reactions. The evidence to support gabapentin and pregabalin for chronic pain has resulted in increased diversion of gabapentin and pregabalin to the opioid misuse population and prison service. As gabapentin and pregabalin may soon be controlled under the Misuse of Drugs Regulations, it is important to be aware of the very limited clinical evidence for use of these medicines for chronic pain, as well as their capacity to cause harm.

Keywords: chronic pain, drug misuse, harms, gabapentin, pregabalin



ELSEVIER

Anaesthesia Critical Care & Pain
Medicine

Volume 37, Issue 1, February 2018, Pages 43-47



Original Article

Perioperative use of gabapentinoids in France. Mismatch between clinical practice and scientific evidence

Valéria Martinez ^{a b c}  , Michel Carles ^d, Emmanuel Marret ^e, Hélène Beloeil ^f,
^aRegional Anaesthesia and Pain Committee of the French Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine ¹



The NEW ENGLAND
JOURNAL of Medicine

SPECIALTIES ▼ TOPICS ▼ MULTIMEDIA ▼

PERSPECTIVE

Gabapentin and Pregabalin for Pain — Is Increased Prescribing a Cause for Concern?

Authors: Christopher W. Goodman, M.D., and Allan S. Brett, M.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published August 3, 2017 | N Engl J Med 2017;377:411-414 | DOI: 10.1056/NEJMp1704633 | VOL. 377 NO. 5

GABAPENTINOIDY – trials 2017 - 2024

[illegible]

GABAPENTINOIDY – trials 2017 - 2024

STUDIE	POPULACE	Efekt	STUDIE	POPULACE	Efekt
Routray et al, 2018	lumbar spine surgery	+			
Jones et al., 2019	burn injury intensive care	+			
Farladansky, 2022	rotator cuff repair	+			
Adegboye, 2022	gynecological surgery	+			
Nimmaanrat, 2023	premedication	+			
Karlsen et al., 2017	TKA - review	+			
Jacobs et al., 2020 <i>Anaesthesia</i>	breast surgery - meta	+			
Hannon et al., 2020	TEP - metaanalysis	+			
Lepot et al., 2021 <i>Eur J Pain</i>	breast surgery - meta	+			
Ladich et al., 2022	opioid-sparing - review	+			
Viderman, 2024	TEP – review and meta	+			
Zhang, 2024	thoracic surgery - meta	+			

GABAPENTINOIDY – trials 2017 - 2024

STUDIE	POPULACE	Efekt	STUDIE	POPULACE	Efekt
Routray et al, 2018	lumbar spine surgery	+	Martins et al., 2018	bariatric surgery	-
Jones et al., 2019	burn injury intensive care	+	Kharash et al., 2020 <i>Anesthesiology</i>	perioperative gabapentinoids	-
Farladansky, 2022	rotator cuff repair	+	Sisa et al., 2021 <i>BMC Urol.</i>	robot-assisted prostatectomy	-
Adegboye, 2022	gynecological surgery	+	Tamura et al., 2021	dialysis intensive care	-
Nimmaanrat, 2023	premedication	+	Rosen et al., 2023	uteroscopy	-
Karlsen et al., 2017	TKA - review	+	Elliott et al., 2023	neonatal intensive care	-
Jacobs et al., 2020 Anaesthesia	breast surgery - meta	+			
Hannon et al., 2020	TEP - metaanalysis	+			
Lepot et al., 2021 Eur J Pain	breast surgery - meta	+			
Ladich et al., 2022	opioid-sparing - review	+			
Viderman, 2024	TEP – review and meta	+			
Zhang, 2024	thoracic surgery - meta	+			

GABAPENTINOIDY – trials 2017 - 2024

STUDIE	POPULACE	Efekt	STUDIE	POPULACE	Efekt
Routray et al, 2018	lumbar spine surgery	+	Martins et al., 2018	bariatric surgery	-
Jones et al., 2019	burn injury intensive care	+	Kharash et al., 2020 Anesthesiology	perioperative gabapentinoids	-
Farladansky, 2022	rotator cuff repair	+	Sisa et al., 2021 BMC Urol.	robot-assisted prostatectomy	-
Adegboye, 2022	gynecological surgery	+	Tamura et al., 2021	dialysis intensive care	-
Nimmaanrat, 2023	premedication	+	Rosen et al., 2023	uteroscopy	-
Karlsen et al., 2017	TKA - review	+	Elliott et al., 2023	neonatal intensive care	-
Jacobs et al., 2020 Anaesthesia	breast surgery - meta	+	Fabritius et al., 2017 <i>BMC Anesth.</i>	postoperative pain - meta	-
Hannon et al., 2020	TEP - metaanalysis	+	Verret et al., 2024	postoperative pain - meta	-
Lepot et al., 2021 Eur J Pain	breast surgery - meta	+	Desrochers, 2024 Anesthesiology	neonatal intensive care - meta	-
Ladich et al., 2022	opioid-sparing - review	+			
Viderman, 2024	TEP – review and meta	+			
Zhang, 2024	thoracic surgery - meta	+			

GABAPENTINOIDY v anesteziologii

ANESTHESIOLOGY

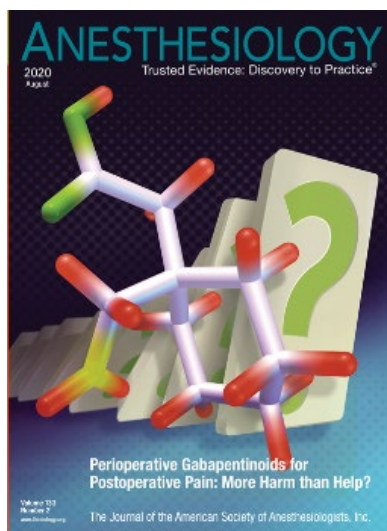
Trusted Evidence: Discovery to Practice®

Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis **FREE**

Michael Verret, M.D., M.Sc.; François Lauzier, M.D., M.Sc.; Ryan Zarychanski, M.D., M.Sc.; Caroline Perron, M.Sc.; Xavier Savard, M.D. candidate; Anne-Marie Pinard, M.D., M.Sc.; Guillaume Leblanc, M.D., M.Sc.; Marie-Joëlle Cossi, Ph.D.; Xavier Neveu, M.Sc.; Alexis F. Turgeon, M.D., M.Sc.; ... Show more

+ Author and Article Information

Anesthesiology August 2020, Vol. 133, 265–279.



Results

In total, 281 trials (N = 24,682 participants) were included in this meta-analysis. Compared with controls, gabapentinoids were associated with a lower postoperative pain intensity (100-point scale) at 6 h (mean difference, –10; 95% CI, –12 to –9), 12 h (mean difference, –9; 95% CI, –10 to –7), 24 h (mean difference, –7; 95% CI, –8 to –6), and 48 h (mean difference, –3; 95% CI, –5 to –1). This effect was not clinically significant ranging below the minimally important difference (10 points out of 100) for each time point. These results were consistent regardless of the type of drug (gabapentin or pregabalin). No effect was observed on pain intensity at 72 h,

Conclusions

In this systematic review, no clinically significant difference in postoperative acute, subacute, and chronic pain was observed with the perioperative use of gabapentinoids, whether gabapentin or pregabalin was used. Gabapentinoids were also associated with a greater incidence of adverse events, namely dizziness and visual disturbance, while other major adverse events such as respiratory depression and addiction are not reported or are underreported. These results do not support the routine use of gabapentin or pregabalin for the management of postoperative pain in adult patients. Additional trials evaluating the effect of the perioperative use of gabapentinoids on postoperative acute pain intensity are also not required.

GABAPENTINOIDY v IM



ONLINE SPECIAL ARTICLE

Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU

Devlin, John W. PharmD, FCCM (Chair)^{1,2}; Skrobik, Yoanna MD, FRCP(c), MSc, FCCM (Vice-Chair)^{3,4}; Gélinas, Céline RN, PhD⁵; Needham, Dale M. MD, PhD⁶; Slooter, Arjen J. C. MD, PhD⁷; Pandharipande, Pratik P. MD, MSCI, FCCM⁸; Watson, Paula L. MD⁹; Weinhouse, Gerald L. MD¹⁰; Nunnally, Mark E. MD, FCCM^{11,12,13,14}; Rochweg, Bram MD, MSc^{15,16}; Balas, Michele C. RN, PhD, FCCM,

Critical Care Medicine 46(9):p e825-e873, September 2018. | DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299

Recommendations Related to Gabapentinoids:

1. **Multimodal Analgesia** which could include gabapentinoids, may help reduce opioid consumption and enhance pain control in certain ICU patients, especially those with neuropathic pain.
2. **Neuropathic Pain**: management strategies, when there is a component of neuropathic pain, post-surgical nerve injury or critical illness polyneuropathy.
3. **Opioid-Sparing Effects**: The guidelines support using non-opioid analgesics and gabapentinoids to reduce opioid consumption.
4. **Sedation and Delirium**: the SCCM guidelines focus on minimizing sedation to prevent delirium, but certain non-opioid analgesics, including gabapentinoids, may play a role in managing pain and delirium when used judiciously.

Current Consensus and Practice Considerations:

While gabapentinoids are not the primary focus of SCCM guidelines, the use of gabapentinoids in ICU patients is considered on a case-by-case basis.

Key considerations when using gabapentinoids in the ICU:

- Patient Selection**: Carefully selecting patients who may benefit from gabapentinoids, especially those with neuropathic pain or chronic pain syndromes.
- Dosing Adjustments**: Adjusting doses in patients with renal impairment or those at risk for CNS depression.
- Monitoring for Side Effects**: Close monitoring for potential adverse effects, including sedation, dizziness, respiratory depression, and delirium.

TAKE HOME MESSAGE

GABAPENTINOIDY

- analgetický a antihyperalgický efekt
- neuropatická bolest, opioid-sparing efekt
- premedikace, multimodální pooperační analgetická schémata
- nízká parenchymová toxicita a lékové interakce

Ale!!!

- není shoda na timingu a dávce (renal impairment!!)
- četné vedlejší účinky - sedace, vertigo, hypoglykémie, neutropenie, kognitivní dysfunkce, vizuální poruchy, abuse, misuse!!
- protichůdné závěry studií a meta-analýz, nízká kvalita evidence, studie nehodnotí side effects
- v současné době v anestezii a IM velmi opatrně, spíše nedoporučovány



TAKE HOME MESSAGE

GABAPENTINOIDY

- analgetický a antihyperalgický efekt
- neuropatická bolest, opioid-sparing efekt
- premedikace, multimodální pooperační analgetická schémata
- nízká parenchymová toxicita a lékové interakce
- individuální zvážení indikace, výběr pacientů
- monitorovat NÚ - sedace, hypoglykémie, kognitivní dysfunkce
- perioperační medicína - pregabalin
- rutinní opioid-sparing strategie spíše NE



DĚKUJI ZA POZORNOST

tomas.gabrhelik@bnzlin.cz



ZDROJE

1. Elina M Tiippana et al. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? *Anesth Analg*, 2007.
2. R.Derbyshire et al. Neutropenia occurring after starting gabapentin. *Clinical Oncology* 2004;16(8).
3. Finnerup, Nanna B et al. "Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis." *The Lancet. Neurology* vol. 14,2 (2015): 162-73. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0
4. Bril, V et al. "Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation." *Neurology* vol. 76,20 (2011): 1758-65. doi:10.1212/WNL.0b013e3182166ebe
5. S.Misra et al. The effect of gabapentin premedication...*Journal of Neurosurgical Anaesthesiology*,2013;vol 25
6. L.Yu et al. Gabapentin and pregabalin in the management of postoperative pain...*Spine*,2013; vol.38;22
7. A.Ucak et al. The effects of gaba...*Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia*, 2011; vol. 25;5
8. M.Panh Khahi. The effects of pre-emptive gabapentin...*Singapore Medical Journal*, 2011; vol. 52;12
9. L. Ajori et al. Effects of gabapentin on ...*Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2012. Vol 285.