

УДК 616.8-085.2/.3



## Применение габапентина для терапии нейропатической боли: взгляд с позиций доказательной медицины

О.И. Бутранова<sup>1</sup>, С.К. Зырянов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», 127015, Россия, г. Москва, ул. Писцовая, д. 10

E-mail: butranovaolga@mail.ru

Получена 15.02.2024

После рецензирования 17.04.2024

Принята к печати 20.04.2024

**Цель.** Провести анализ литературных источников на предмет фармакодинамических и фармакокинетических особенностей габапентина, позволяющих использовать его у пациентов с нейропатической болью, а также сравнительную оценку его эффективности и безопасности при применении в различных дозах.

**Материалы и методы.** В качестве поисковых ресурсов были использованы базы данных PubMed, Google Scholar, EMBASE, научно-информационная сеть ResearchGate и elibrary.ru. В качестве ключевых слов для поиска использовали «габапентин», «механизм действия», «мишени габапентина», «фармакодинамика габапентина», «фармакокинетика», «фармакокинетические параметры», «нейропатическая боль», «рандомизированные клинические исследования». Глубина поиска составила 26 лет (с 1998 по 2024 гг.). В результате настоящий обзор составили 87 источников литературы.

**Результаты.** Нейропатическая боль (НБ) является одним из наиболее распространенных видов хронической боли, характеризующимся высокой распространенностью среди лиц трудоспособного возраста. Эффективная фармакотерапия, направленная на устранение болевого синдрома, является ключевым инструментом повышения качества жизни и сохранения работоспособности пациентов. Гетерогенность этиологических факторов, вовлечённых в генез НБ, указывает на необходимость использования препаратов, анальгетический эффект которых основан на ослаблении передачи болевых импульсов в ЦНС. В клинических исследованиях габапентин продемонстрировал эффективность в отношении снижения выраженности боли у пациентов с постгерпетической НБ, диабетической полинейропатией и многими другими состояниями, сопровождающимися НБ. Доза габапентина 300 мг/сут является начальной в терапии НБ и требует дальнейшей медленной титрации в зависимости от ответа пациента на терапию и переносимости препарата, в особенности у пациентов пожилого и старческого возраста, а также пациентов с нарушенной функцией почек. Согласно опубликованным данным, наиболее выраженный анальгетический эффект достигается у пациентов на фоне применения габапентина в дозе 3600 мг/сут.

**Заключение.** Габапентин является препаратом выбора при ведении пациентов с НБ различной этиологии и интенсивности. Удовлетворительный профиль безопасности и фармакодинамические эффекты позволяют габапентину, несмотря на длительную историю его использования, оставаться актуальным препаратом, применяемым врачами широкого круга специальностей для фармакотерапии пациентов с НБ.

**Ключевые слова:** габапентин; габапентиноиды; нейропатическая боль; диабетическая полинейропатия; постгерпетическая невралгия; хроническая боль

**Список сокращений:** ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ДИ – доверительный интервал; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; НБ – нейропатическая боль; ОР – относительный риск; ОШ – отношение шансов; РКИ – рандомизированные клинические исследования; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СИОЗН – селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина; ССБ – среднесуточная боль; ТЦА – трициклические антидепрессанты; ЦНС – центральная нервная система;  $\alpha 2\delta$ -1 – альфа-2 дельта субъединица типа 1; АМРА-рецепторы – рецепторы альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты; IMMPACT – инициатива по методам, измерению и оценке боли в клинических исследованиях; KCNQ2/3 – гетеромерные потенциалзависимые калиевые каналы; NNT – число пациентов, которых необходимо лечить; LAT-1 – система переносчиков L-аминокислот 1 типа; MD – медианное отклонение; NMDA-рецепторы – N-метил-D-аспарататные рецепторы; NRS – числовая рейтинговая шкала боли.

**Для цитирования:** О.И. Бутранова, С.К. Зырянов. Применение габапентина для терапии нейропатической боли: взгляд с позиций доказательной медицины. *Фармация и фармакология*. 2024;12(1):74-88. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-74-88

© О.И. Бутранова, С.К. Зырянов, 2024

**For citation:** O.I. Butranova, S.K. Zyryanov. Use of gabapentin for neuropathic pain therapy: A view from perspective of evidence-based medicine. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(1):74-88. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-1-74-88

# Use of gabapentin for neuropathic pain therapy: A view from perspective of evidence-based medicine

O.I. Butranova<sup>1</sup>, S.K. Zyryanov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Patrice Lumumba Peoples' Friendship University,  
6, Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russia, 117198

<sup>2</sup> Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department,  
10, Pistsovaya St., Moscow, Russia, 127015

E-mail: butranovaolga@mail.ru

Received 15 Feb 2024

After peer review 17 April 2024

Accepted 20 Apr 2024

**The aim** of the study was to analyze the literature sources for pharmacodynamic and pharmacokinetic features of gabapentin, providing its use in patients with neuropathic pain, as well as a comparative evaluation of its efficacy and safety when used in different doses.

**Materials and methods.** PubMed, Google Scholar, EMBASE, ResearchGate scientific information network and elibrary.ru databases were used as search resources. The keywords used for the search were "gabapentin", "mechanism of action", "gabapentin targets", "gabapentin pharmacodynamics", "pharmacokinetics", "pharmacokinetic parameters", "neuropathic pain", and "randomized clinical trials". The depth of the search was 26 years (from 1998 to 2024). This review resulted in 87 literature sources.

**Results.** Neuropathic pain (NeP) is one of the most common types of chronic pain, characterized by a high prevalence among people of the working age. Effective pharmacotherapy aimed at eliminating the pain syndrome is a key tool for improving the quality of life and preserving the work capacity of patients. Heterogeneity of etiologic factors involved in the genesis of NeP indicates the need to use drugs the analgesic effect of which is based on weakening the transmission of pain impulses in the CNS. In clinical trials, gabapentin has demonstrated efficacy in reducing the severity of pain in patients with postherpetic NeP, painful diabetic neuropathy and many other conditions accompanied by NeP. The dose of gabapentin 300 mg/day is the initial dose in the therapy of NeP and requires a further slow titration depending on the patient's response to therapy and tolerability of the drug, especially in elderly and senile patients, as well as in patients with an impaired renal function. According to the published data, the most pronounced analgesic effect is achieved in the patients against the background of the gabapentin administration at a dose of 3600 mg/day.

**Conclusion.** Gabapentin is the drug of choice in the management of patients with NeP of different etiology and intensity. A satisfactory safety profile and pharmacodynamic effects make gabapentin possible, despite the long history of its use, to remain a relevant drug used by a wide range of physicians, specialties, for pharmacotherapy of NeP patients.

**Keywords:** gabapentin; gabapentinoids; neuropathic pain; diabetic polyneuropathy; postherpetic neuralgia; chronic pain

**Abbreviations:** VAS – visual analogue scale; CI – confidence interval; GABA – gamma-aminobutyric acid; NeP – neuropathic pain; RR – relative risk; OR – odds ratio; RCTs – randomized clinical trials; eGFR – estimated glomerular filtration rate; SNRIs – selective norepinephrine reuptake inhibitors; ADP – average daily pain; TCAs – tricyclic antidepressants; CNS – central nervous system;  $\alpha 2\delta$  –  $\alpha 2$ -delta type 1 subunit; AMPA receptors –  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors; IMMPACT – Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials; KCNQ2/3 – heteromeric potential-dependent potassium channels; NNT – Number Needed to Treat; LAT-1 – L-type amino acid transporter 1; MD – median deviation; NMDA receptors – N-methyl-D-aspartate receptors; NRS – Numeric Rating Scale.

## ВВЕДЕНИЕ

Большое число хронических заболеваний, в частности, метаболических и нейродегенеративных, сопровождается не только снижением функции органов и систем, но и развитием нейропатической боли (НБ), характеризующейся повышением болевой чувствительности и возникновением спонтанных болевых ощущений. В основе НБ лежат соматосенсорные нарушения. НБ обычно имеет хронический характер: персистирующая или рецидивирующая боль длится, как правило, более 3-х месяцев [1].

Согласно классификации Международной ассоциации по изучению боли (IASP, 2019 г), НБ разделяют на периферическую и центральную [1].

Среди диагнозов МКБ-10, относящихся к НБ, можно отметить невралгию тройничного нерва (G50.0), невралгию после опоясывающего лишая (G53.0, B02.2) и синдром боли в фантомной конечности (G54.6). Тем не менее, спектр патологических состояний, сопровождающихся НБ, не ограничивается вышеуказанными, вследствие чего НБ является широко распространённой проблемой, оказывающей отрицательное влияние на качество жизни и работоспособность значимой доли населения. Распространённость НБ в общей популяции варьируется от 3 до 17% [2], в целом опубликованные данные указывают на то, что НБ страдает приблизительно каждый двадцатый житель стран западного мира [3].

По данным масштабного эпидемиологического исследования, включавшего анализ базы данных пациентов UK Biobank (Великобритания), общая распространенность НБ составила 9,2% [4]. Косвенно судить о масштабах распространения НБ в РФ можно основываясь на результатах 10-летнего анализа обращений в Клинику изучения и лечения боли (период с 2011 г. по 2020 г.), обнаруживших хроническую боль у 32% пациентов [5]. Среди пациентов пожилого и старческого возраста хронический болевой синдром встречается у абсолютного большинства: по данным обследования, включавшего 11 регионов РФ, было обнаружено, что его общая распространённость в популяции ≥65 лет составила 87,2% [6].

Являясь разновидностью хронической боли, НБ способна значимо снижать качество жизни пациентов, ограничивать физическую активность и способность к самообслуживанию. Это связано как непосредственно с самой болью, так и с рядом состояний, которые она может провоцировать. Важно отметить, что НБ в большей степени, чем другие виды хронической боли, ассоциирована с развитием депрессии и тревожных расстройств. По данным кросс-секционного исследования пациентов с НБ у 65,6% отмечалась депрессия, у 73,7% – тревожные расстройства [7]. Актуальность проблемы НБ в совокупности с депрессией и тревожными расстройствами в современном здравоохранении хорошо иллюстрируют результаты анализа базы публикаций Thomson Reuters Web of Science (WoS): в 2000 г. количество опубликованных статей по соответствующей тематике составляло 8, в 2020 – уже 106 (общее число публикаций за 20 лет – 915) [8]. НБ и связанная с ней депрессия являются причинами нарушения качества сна: исследования продемонстрировали, что более 83% с НБ могут страдать той или иной формой бессонницы [9].

НБ чаще всего развивается у пациентов работоспособного возраста, с чем связаны значимые социоэкономические последствия. По данным многоцентрового исследования амбулаторных пациентов с НБ (Турция, 2021 г.), их средний возраст составил 55,5±14,4 года [10]. По данным США НБ наиболее часто поражает мужчин в возрасте от 35 до 44 лет (вне зависимости от этнической принадлежности), в случае женщин были выявлены отличия: у белых пик встречаемости НБ совпадал с таковым для мужчин, у латиноамериканок и афроамериканок отмечался в возрасте 45–54 года [11]. Широкая распространенность НБ и связанных с ней депрессивных расстройств в популяции людей в возрасте около 40 лет подвергает их значительному риску поражения сердечно-сосудистой системы: по данным исследования, проведенного в Канаде (2011–2012 гг., 1493 пациента с повреждением спинного мозга), НБ повышала риск сердечно-сосудистых заболеваний

(скорректированное отношение шансов, ОШ) в 2,27 раза (95% доверительный интервал, ДИ: от 1,21 до 4,60), депрессия – в 4,07 раза (95% ДИ: от 2,10 до 7,87) [12]. Экономические последствия НБ иллюстрируют данные исследования реальной клинической практики стран Европы. Минимальный объем общих годовых прямых затрат системы здравоохранения на одного пациента с НБ был отмечен в Италии – 1939 евро, максимальный – в Испании, 3131 евро. Стоимость болезни (включая как прямые, так и непрямые затраты) имела минимальное значение также в Италии, 9305 евро, максимальное значение было отмечено в Германии, 14446 евро [13].

Основой ведения пациентов с НБ являются лекарственные препараты, направленные на устранение болевого синдрома с учетом гетерогенности факторов, вносящих вклад в развитие основных форм как периферической, так и центральной НБ [14, 15], а также обеспечивающие оптимальные клинические исходы с учетом высокой частоты сопутствующей депрессии и тревожных расстройств. Цели фармакотерапии НБ включают следующие [16]: уменьшение боли на 30–50%; улучшение качества сна; улучшение качества жизни; сохранение социальной активности и отношений; сохранение трудоспособности; улучшение функционирования органов и систем, а также всего организма в целом.

Отечественные и международные клинические рекомендации по ведению пациентов с НБ указывают на габапентиноиды (габапентин и прегабалин) как на препараты первой линии [17–19]. Эффективность и безопасность фармакотерапии зависит от дозы препарата и длительности его применения.

**ЦЕЛЬ.** Провести анализ фармакодинамических и фармакокинетических особенностей габапентина, позволяющих использовать его у пациентов с НБ, а также сравнительную оценку его эффективности и безопасности при применении в различных дозах на основе опубликованных данных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве источника материалов для написания обзорной статьи были использованы такие реферативные базы данных, как PubMed, Google Scholar, EMBASE, научно-информационная сеть ResearchGate и elibrary.ru. Каждый из авторов провел независимый поиск публикаций для исключения ошибок. Анализировали публикации по трем направлениям: фармакодинамика, фармакокинетика, клиническая эффективность и безопасность. По направлению «фармакодинамика» в качестве ключевых слов для поиска использовали «габапентин», «механизм действия», «мишени габапентина», «фармакодинамика габапентина»; по направлению «фармакокинетика» – «габапентин», «фармакокинетика», «фармакокинетические

параметры». По указанным направлениям анализируемый период составил 26 лет (с 1998 по 2024 гг.), всего было найдено 13 792 публикаций, после исключения дубликатов, литературных обзоров, невалидных работ (фармакокинетика габапентина у животных), публикаций, представленных только абстрактами, итоговое число работ, включенных в обзор по указанным двум направлениям составило 27. По направлению «эффективность и безопасность габапентина» ключевые слова для поиска включали «габапентин», «нейропатическая боль», «рандомизированные клинические исследования». Поиск осуществлялся по публикациям за период с 2014 по 2024 гг. Было обнаружено всего 8 762 публикации. После исключения дубликатов, литературных обзоров, невалидных публикаций, публикаций с недоступным полным текстом, в данный обзор вошло 56 работ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Механизмы НБ и мишени габапентина

Несмотря на прогресс в изучении клеточных и молекулярных путей, единого консенсуса в понимании механизмов развития НБ на сегодняшний день не существует. Сложность заключается в том, что у одного пациента чаще всего в развитие НБ вовлечено одновременно несколько механизмов, наиболее известные из которых [20]: механизмы центральной сенсibilизации, механизмы периферической сенсibilизации, процессы, связанные с нейровоспалением, дисфункция нисходящих ноцицептивных модуляторных систем, реакция на окислительный стресс, активация глиальных клеток.

Вовлеченность каждого из указанных механизмов определяется разновидностью НБ (периферическая или центральная), а также этиологическими факторами, лежащими в основе ее развития. Основные виды периферической и центральной НБ, а также основные этиологические факторы их индуцирующие, приведены на рисунке 1.

В генезе центральной НБ ведущую роль играет повреждение сенсорных путей различных отделов центральной нервной системы (ЦНС) вследствие нарушения кровотока, инсультов, инфекционных заболеваний, травм, рассеянного склероза [21]. Результатом центральной сенсibilизации является формирование повышенного уровня спонтанной активации ноцицептивных сенсорных нейронов, снижение порога периферической стимуляции нейронов, усиление их ответа на надпороговую стимуляцию. В дорсальных рогах спинного мозга расположены два типа нейронов с противоположными эффектами в отношении ноцицептивной передачи: возбуждающие нейроны, экспрессирующие везикулярный транспортер глутамата-2, и тормозные нейроны,

экспрессирующие везикулярный транспортер гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Основной процесс, лежащий в основе центральной сенсibilизации, – активация такой разновидности глутаматных рецепторов, как N-метил-D-аспартатные рецепторы (NMDA). Они содержат 4 субъединицы (две GluN1 и две GluN2), образующие канал для ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . В норме этот канал закрыт вследствие блокирующего действия внеклеточного  $\text{Mg}^{2+}$ . Активация рецепторов, сопровождающаяся открытием канала, требует связывания глицина и глутамата с рецепторными субъединицами GluN1 и GluN29 в сочетании с деполяризацией мембраны для снятия блокады магния. Через открытый канал ионы  $\text{Ca}^{2+}$  устремляются внутрь клетки, что усиливает деполяризацию клеточной мембраны, способствующую дополнительному притоку кальция. Пресинаптические NMDA-рецепторы могут активироваться эндогенным глутаматом без снятия  $\text{Mg}^{2+}$ -блока. Для активации большинства постсинаптических NMDA-рецепторов требуется выраженная деполяризация нейронов одновременно со связыванием глутамата [22]. Итог активации NMDA-рецепторов – повышение внутриклеточного кальция, приводящее к экзоцитозу везикул и высвобождению нейромедиаторов [22]. Гиперактивность NMDA-рецепторов является одним из основных компонентов развития и поддержания хронической НБ [23]. Это связано с их вкладом в усиление спинальной ноцицептивной передачи, вызванной повреждением периферических нервов. Характерная для НБ внутренняя активация пресинаптических NMDA-рецепторов в дорсальных рогах спинного мозга сопровождается усиленным высвобождением глутамата из ноцицептивных первичных афферентных терминалей [24].

Важную роль в гиперактивации NMDA-рецепторов нейронов дорсальных рогов спинного мозга играют ферменты, вызывающие их фосфорилирование (казеинкиназа 2, протеинкиназы A и C,  $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулин-зависимая протеинкиназа II и тирозинкиназы Src и Fyn), и взаимодействие с таким белковым компонентом, как альфа-2 дельта субъединица потенциал-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$  каналов типа 1 ( $\alpha 2\delta$ -1) [24]. Субъединица  $\alpha 2\delta$ -1 образует комплекс с NMDA-рецепторами, а также может взаимодействовать с нейрексин-1 $\alpha$ , тромбоспондинами (молекулами адгезии) и другими пресинаптическими белками [25]. Также  $\alpha 2\delta$ -1 может взаимодействовать с рецепторами альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты (AMPA-рецепторы) [26]. Максимальная экспрессия  $\alpha 2\delta$ -1 наблюдается в дорсальных корешковых ганглиях и дорсальных рогах спинного мозга [27].

Гиперэкспрессия  $\alpha 2\delta$ -1 наблюдается при состояниях, провоцирующих НБ: травмах нервных тканей, приеме химиотерапевтических препаратов

в онкологии, ингибиторов кальциневрина, опиоид-индуцированной гипералгезии и приобретенной толерантности к анальгетикам, нарушениях церебрального кровотока. В итоге при НБ было обнаружено усиленное образование комплексов  $\alpha 2\delta$ -1-NMDA-рецептор (прежде всего, с участием пресинаптических рецепторов), приводящее к усиленному высвобождению нейротрансмиттеров [23, 25, 28].

Габапентин является структурным аналогом ГАМК, но не оказывает значимого влияния на ГАМК-рецепторы. Было показано, что он действует на уровне нейронов околосинаптического серого вещества, повышая болевой порог и снижая интенсивность регионального мозгового кровотока указанной области [29]. Ключевой элемент механизма действия габапентина при НБ заключается в связывании  $\alpha 2\delta$ -1 (Рис. 2). Это имеет важные последствия, определяющие анальгетическую активность габапентина. Во-первых, это препятствует формированию комплекса  $\alpha 2\delta$ -1-NMDA-рецептор и позволяет остановить процесс активации NMDA-рецепторов, что важно для устранения НБ [25, 26, 30]. Во-вторых, приводит к модификации эффектов нейрексина- $\alpha$ -1 в синапсах, что уменьшает быстровысвобождаемый пул пресинаптических везикул. В-третьих, связывание  $\alpha 2\delta$ -1 габапентином способствует ингибированию тромбоспондинов астроцитов, что снижает число вновь образующихся возбуждающих синапсов и интенсивность их работы (процессов, инициируемых травмой / воспалением) [25, 27]. Нормализация процессов пресинаптической и постсинаптической активации NMDA-рецепторов нейронов задних рогов спинного мозга, сопровождающаяся уменьшением / устранением болевых ощущений, является центральным компонентом механизма действия габапентина.

Также у габапентина есть механизм (отсутствующий у его структурного родственника, прегабалина), независимый от  $\alpha 2\delta$ -1, он связан с выраженным активирующим эффектом в отношении гетеромерных потенциалзависимых калиевых каналов (KCNQ2/3), отвечающих за М-токи [31]. Дополнительно известно, что габапентин увеличивает экспрессию подтипа рецепторов ГАМК-А, содержащих субъединицу  $\delta$  ( $\delta$ ГАМК-А), ответственных за тоническую тормозную проводимость преимущественно в мозжечке и гиппокампе [32]. На ранних стадиях возникновения НБ анальгетический эффект габапентина реализуется в области нейронов голубого пятна: он угнетает пресинаптическое высвобождение ГАМК и индуцирует высвобождение глутамата из астроцитов, что повышает активность нейронов данной локализации и приводит к усилению нисходящего норадренергического торможения [33].

Указанные фармакодинамические эффекты габапентина возможны при условии формирования

достаточного уровня концентраций в плазме крови и тканях ЦНС.

### Фармакокинетика габапентина

Габапентин реализует свой механизм действия, проникая в ЦНС и мембраны нейронов. Он создавался в качестве липофильного аналога ГАМК, что обеспечивает его поступление в различные структуры ЦНС. Несмотря на липофильность, перенос габапентина через клеточные мембраны осуществляется преимущественно путем облегченного транспорта при помощи системы переносчиков L-аминокислот 1 типа (LAT-1) и лишь в незначительной степени благодаря пассивной диффузии; всасывание происходит в проксимальном отделе тонкого кишечника и является дозозависимым вследствие насыщенности системы переносчиков, профиль абсорбции описывается гиперболической функцией [34]. Биодоступность достигает 60% для дозы 900 мг/сут и снижается до 27% у пациентов, принимающих 4800 мг/сут<sup>1</sup>. Таким образом, увеличение дозы приводит к некоторому снижению всасывания, что может ограничивать риск интоксикации при приеме сверхвысоких доз. Всасывание и биодоступность формы замедленного высвобождения, габапентина энакарбила, несколько отличаются: его перенос осуществляется транспортером монокарбоксилатов типа 1 и натрий-зависимыми транспортером поливитаминов (процесс ненасыщаемый и, соответственно, недозозависимый), после всасывания гидролиз под действием неспецифических карбоксилэстераз приводит к образованию активного габапентина. Диапазон величин биодоступности габапентина варьируется от 64,8 до 82,9% [35]. Прием пищи не оказывает влияния на биодоступность обычного габапентина, но способствует ее увеличению для габапентина энакарбила<sup>2</sup>. Объем распределения габапентина – 0,8 л/кг, он практически не связывается с белками плазмы, транспорт через гематоэнцефалический барьер осуществляется при помощи LAT-1 [36]. Концентрация габапентина в спинномозговой жидкости составляет от 9 до 20% от таковой в плазме крови, концентрация в грудном молоке практически равна концентрации в плазме<sup>3</sup>. Габапентин не является субстратом для цитохромов P450 и сам не оказывает на них влияния, не метаболизируется и выводится с мочой в неизменном виде с участием процессов канальцевой секреции [37]. Клиренс габапентина варьируется от 6 до 9 л/ч. Функция почек – основной фактор,

<sup>1</sup> DrugBank Online: Gabapentin: Uses, Interactions, Mechanism of Action. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00996>

<sup>2</sup> Gabapentin | C9H17NO2 | CID 3446 – PubChem. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gabapentin#section=Absorption-Distribution-and-Excretion>

<sup>3</sup> DrugBank Online: Gabapentin: Uses, Interactions, Mechanism of Action.

определяющий скорость выведения габапентина: в норме период полувыведения составляет от 5 до 7 ч, при снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин – повышается до 52 ч<sup>4</sup>.

Фармакокинетические параметры габапентина у пациентов пожилого и старческого возраста исследовалась в работе Ahmed G.F. и соавт. (2017), включавшей 75 пациентов с медианным возрастом 79 лет [38]. Отличием по сравнению с пациентами более молодого возраста было значимое снижение клиренса, до 2,93 л/час, связанное со снижением функции почек в данной популяции пациентов.

Влияние заболеваний на фармакокинетику габапентина было продемонстрировано в исследовании, включавшем пациентов с разным уровнем контроля СД. У пациентов с гипергликемией кажущийся объем распределения был увеличен на 68% по сравнению с лицами без диабета. Также у пациентов с высокими показателями гликемии наблюдалось снижение максимальной концентрации габапентина на 36% по сравнению с участниками исследования, не страдавшими диабетом (1,6 vs 2,5 мкг/мл). Тем не менее, достоверность полученных изменений установлена авторами не была, что предполагает несущественное влияние гипергликемии на фармакокинетические параметры габапентина [39].

Изменение концентрации габапентина в плазме крови является результатом нарушений на этапе экскреции препарата из организма; такие факторы, как печеночная недостаточность, нарушение содержания белков плазмы крови и лекарственные взаимодействия не продемонстрировали значимого влияния. Габапентин обладает широким терапевтическим индексом, его эффективные концентрации в плазме крови составляют от 2 до 20 мг/л [40]. При этом риск развития токсических эффектов на фоне высоких доз сравнительно низок, что связано с ограничением всасывания, особенно выраженном при использовании доз более 4800 мг/сут, что было отмечено у пациентов, получавших препарат для терапии эпилепсии [41]. Соответственно, применяемая в лечении НБ максимальная доза габапентина (3600 мг) не сопровождается столь значимым снижением всасывания.

Особенности фармакокинетики габапентина предполагают минимальный риск лекарственных взаимодействий. Возникновение некоторых двигательных нарушений при комбинации габапентина с лозартаном и этакриновой кислотой, снижение противосудорожной активности габапентина при его использовании вместе с кофеином были получены в лабораторных экспериментах с участием мышей, клиническая значимость у человека не подтверждена [42]. Синергизм в отношении анальгетического

эффекта был продемонстрирован у пациентов при приеме вместе с трамадолом, метамизолом [42], цефекоксибом. При взаимодействии с антацидами (оксид магния) наблюдалось снижение величины максимальной концентрации габапентина на 33%, на фоне ингибиторов протонного насоса (омепразола) – на 29%, при этом значимое снижение биодоступности было отмечено именно для комбинации с оксидом магния, но не с омепразолом [43]. Наиболее значимые с клинической точки зрения взаимодействия отмечаются при использовании габапентина совместно с опиоидами [44, 45]. Пациентам, вынужденным одновременно получать габапентин и опиоидные анальгетики, требуется тщательный врачебный мониторинг, направленный на своевременное выявление таких побочных эффектов, как сонливость, седация и угнетение дыхания. В комбинированной терапии доза как габапентина, так и опиоидных анальгетиков должна быть уменьшена.

#### **Эффективность и безопасность габапентина в клинической практике**

Габапентин имеет длительную историю применения: начав использоваться в 70-х годах XX века преимущественно как противосудорожный препарат, сейчас, согласно большинству действующих клинических рекомендаций, он является препаратом первой линии для ведения пациентов с НБ [17–19].

Эффективность габапентина при НБ являлась предметом изучения большого числа как собственно рандомизированных клинических исследований (РКИ), так и систематических обзоров и метаанализов РКИ. Начиная с 2000 года, Кохрановское сообщество публикует систематические обзоры, посвященные данной проблематике. Последний датирован 2017 годом (37 исследований, 59 143 пациента с НБ, получавших габапентин или габапентин знакарбил в дозе 1200 мг/сут и более). Основываясь на определениях, заложенных в Инициативе по методам, измерению и оценке боли в клинических исследованиях (IMMPACT), авторы определили, что число пациентов с постгерпетической НБ, которую необходимо лечить габапентином для получения умеренной пользы (снижение боли на  $\geq 30\%$ , NNT30), составило 5,7, для получения значимой пользы (снижение боли на  $\geq 50\%$ , NNT50) – 6,8. Аналогичные параметры для пациентов с диабетической полинейропатией составили 6,6 и 5,9, соответственно [46]. Авторы отметили, что габапентин был наиболее эффективен при постгерпетической НБ, диабетической полинейропатии и смешанной НБ. Доля пациентов, прекративших прием препарата по любой причине (анализ 22 исследований,  $n=4617$ ), составила 20% для габапентина (доза 1200 мг или более) и 19% для плацебо, что свидетельствует об удовлетворительном профиле переносимости терапии.

<sup>4</sup> Там же.

Габапентин и прегабалин продемонстрировали сравнимые показатели эффективности и безопасности у пациентов с НБ вследствие повреждения спинного мозга. По данным систематического обзора и метаанализа 8 исследований существенной разницы между двумя препаратами в снижении показателей боли выявлено не было (средняя разница, MD=-0,37; 95% ДИ: -1,67, 0,93;  $p > 0,05$ ) [47]. Метаанализ, опубликованный годом позже (2021), свидетельствовал о большей эффективности прегабалина и габапентина в устранении НБ на фоне повреждения спинного мозга по сравнению с карбамазепином, амитриптилином и плацебо [48].

По данным метаанализа, выполненного Ко Y.C. соавт. (2021), габапентин у пациентов с диабетической болевой нейропатией снижал боль (по данным визуальной аналоговой шкалы, ВАШ) равноэффективно в сравнении с дулоксетином (MD=-1,23; 95% ДИ: от -6,09 до 3,62;  $p=0,62$ ), также было обнаружено, что его действие сопровождалось улучшением функционального статуса пациентов [49].

Обновленные данные об эффективности габапентина были получены в систематическом обзоре и метаанализе 50 РКИ, посвященных лечению НБ (2023 г.): авторы обнаружили, что NNT30 составило 7, NNT50 – 8. В этой же работе оценивались аналогичные параметры для прегабалина, они составили 8 и 10, соответственно, что указывает на несколько больший эффект габапентина [50]. Еще один метаанализ 2023 года оценивал эффективность габапентиноидов при постгерпетической НБ (14 РКИ,  $n=3545$ ): стандартная MD показателей, полученных при помощи числовой рейтинговой шкалы боли (Numerical Pain Rating Scale, NRS), для габапентина составила -2,16 (95% ДИ: от -3,40 до -0,92;  $p < 0,05$ ), для прегабалина -0,78 (95% ДИ: от -0,98 до -0,58;  $p < 0,05$ ) [51]. В масштабном метаанализе 119 исследований, включавших пациентов с различными видами хронической боли, включая НБ, в 8 исследованиях оценивался габапентин, анализируя те из них, где проводилось сравнение с плацебо, авторы отметили значительное снижение боли, MD составила -1,49 (95% ДИ: от -2,76 до -0,23;  $p < 0,05$ ) [52]. Интересны результаты метаанализа 30 сравнительных двойных слепых РКИ с параллельными группами или перекрестными исследованиями, в которых изучался анальгетический эффект как минимум двух препаратов первой, второй и третьей линии при НБ ( $n=4087$ ), опубликованного в 2024 году [53]. В 10 РКИ ( $n=920$ ) сравнивали эффект трициклических антидепрессантов (ТЦА) с прегабалином или габапентином; объединенный эффект различий в анальгетическом эффекте между ТЦА и прегабалином / габапентином не обнаружил (MD=0,10; 95% ДИ: от -0,13 до 0,32;  $p=0,39$ ), также не было обнаружено значимых отличий в выраженности депрессии и переносимости препаратов. В 8 РКИ

прегабалин / габапентин сравнивали с селективными ингибиторами обратного захвата норадреналина (СИОЗН), объединенный эффект показал больший эффект эффективность СИОЗН, но дальнейший групповой анализ отличий не выявил. Переносимость препаратов также была сопоставимой [53].

Начиная с 2000-х годов большинство исследователей определило, что эффективные дозы габапентина для терапии НБ составляют более 900 мг/сут. Один из первых масштабных обзоров РКИ, посвященных эффективности и безопасности габапентина у пациентов с НБ, указал на следующие принципы дозирования: старт, в среднем, должен осуществляться с дозы 900 мг/сут (300 мг/сут в первый день, 600 мг/сут – во второй, 900 мг/сут – на третий) с дальнейшим титрованием дозы до 1800 и до 3600 мг/сут у пациентов с выраженной НБ [54]. Опубликовано множество исследований, продемонстрировавших эффективность и благоприятный профиль переносимости габапентина в высоких дозах (до 3600 мг/сут) [46, 55, 56].

Анализ эффективности и безопасности различных доз габапентина энакарбила, осуществленный в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего пациентов с постгерпетической НБ, обнаружил наиболее выраженное снижение среднесуточной боли (ССБ) по сравнению с плацебо при использовании дозы 3600 мг/сут (MD=-1,07; 95% ДИ: от -1,68 до -0,45;  $p=0,002$ ). Значимое снижение боли было достигнуто у 76% пациентов, использовавших препарат в данной дозе, против 70% в группе 2400 мг/сут и 67% в группе 1200 мг/сут [55]. Интересны результаты сравнительной оценки эффективности и безопасности различных доз и форм габапентина, полученные в систематическом обзоре и метаанализе 7 РКИ, включавших 2014 пациентов в группе оценки эффективности и 2050 пациентов в группе оценки безопасности (авторы провели поиск всех публикаций соответствующей тематики с 1966 по 2017 гг.). Его результаты обнаружили наибольшее снижение ССБ при использовании габапентина (обычная форма) в дозе 3600 мг/сут, стандартная средняя разница значений ССБ составила -0,86 (95% ДИ: от -1,13 до -0,58;  $p < 0,00001$ ), наименьшее снижение ССБ было продемонстрировано для форм замедленного высвобождения (табл. 1). Авторы также продемонстрировали, что габапентин в дозах от 1800 до 3600 мг/сут значительно улучшал качество сна и способствовал снижению интенсивности боли минимум на 50% у большей части принимавших его пациентов. Анализ безопасности высоких доз габапентина обнаружил такие побочные эффекты, как головокружение, сонливость и периферические отеки [57]. Снижение ССБ на фоне применения различных доз габапентина и габапентина энакарбила продемонстрировано в таблице 1.



Рисунок 1 – Разновидности НБ и их основные этиологические факторы



Эффект появляется только на начальных этапах нейропатической дисфункции

Рисунок 2 – Механизм действия и основные мишени габапентина, лежащие в основе устранения НБ

Таблица 1 – Показатели снижения ССБ в зависимости от дозы габапентина

| Препарат             | Доза                    | MD величины снижения ССБ                                                                               |
|----------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Обычная форма        | 3600 мг/сут             | –1,07; 95% ДИ: от –1,68 до –0,45; $p=0,002$ [55]<br>–0,86; 95% ДИ: от –1,13 до –0,58; $p<0,00001$ [57] |
| Габапентин энакарбил | 3600 мг/сут             | –0,50; 95% ДИ: от –0,79 до –0,20; $p=0,0009$ [57]                                                      |
| Габапентин энакарбил | 2400 мг/сут             | –0,70; 95% ДИ: от –1,33 до –0,07; $p=0,029$ [55]<br>–0,33; 95% ДИ: от –0,62 до –0,03; $p=0,03$ [57]    |
| Габапентин энакарбил | 1200 мг/сут             | –0,81; 95% ДИ: от –1,40 до –0,23; $p=0,013$ [56]<br>–0,43; 95% ДИ: от –0,66 до –0,20; $p=0,0002$ [57]  |
| Габапентин ER        | 1800 мг один раз в день | –0,21; 95% ДИ: от –0,42 до –0,01; $p=0,04$ [57]                                                        |
| Габапентин ER        | 1800 мг два раза в день | –0,25; 95% ДИ: от –0,57 до 0,06; $p=0,12$ [57]                                                         |

Примечание: MD – медианное отклонение; ДИ – доверительный интервал; ССБ – среднесуточная боль.

Массив опубликованных РКИ, систематических обзоров и метаанализов является базисом для разработки клинических рекомендаций по ведению пациентов. В работе Finnerup N.B. и соавт. опубликованы результаты собственного метаанализа РКИ, посвященных лечению НБ (общее число 229), и одновременно представлены рекомендации специальной группы по нейропатической боли (Neuropathic Pain Special Interest Group, NeuPSIG), работающей в составе международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) [58]. NNT50 для габапентина составило 6,3. Габапентин в дозе от 1200 до 3600 мг был указан авторами в качестве препарата первой линии для ведения пациентов с НБ с высоким уровнем доказательности, (включая обычную форму, форму замедленного высвобождения, габапентин энакарбил).

Экспертный консенсус Китайской ассоциации по изучению боли указывает на необходимость применения габапентина для эффективного контроля НБ в дозе 900–1800 мг/сут, но не ограничивает верхний предел суточной дозы [59]. В 2024 г в Китае вышел обновлённый консенсус по применению препаратов, влияющих на ионные каналы, для терапии хронической боли. Согласно его положениям, габапентин рекомендован для терапии постгерпетической НБ, диабетической полинейропатии, и многих других видов НБ [60]. В качестве препарата выбора терапии НБ габапентин отмечен и в Китайских рекомендациях по лечению хронических болевых расстройств неопиоидными

анальгетиками [61]. Консенсус индийских экспертов по ведению пациентов с НБ приводит габапентин в качестве препаратов первого ряда и рекомендует титровать его до 1800 мг/сут [62].

Обновленные клинические рекомендации американской академии неврологии (American Academy of Neurology, AAN) 2022 г. по ведению пациентов с болевой диабетической полинейропатией предлагают использовать габапентин в дозе от 900 до 3600 мг/сут в течение 4–8 недель [63]. Аналогичный подход рекомендовала американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association, ADA) в 2017: стартовая доза должна составлять около 300 мг с последующим титрованием до эффективной дозы, составляющей 900–3600 мг/сут<sup>5</sup>. Обновленные рекомендации ADA 2022 года утверждают необходимость применения у большинства пациентов минимальной дозы, равной 1800 мг/сут, и ее повышения у пациентов с выраженной НБ до максимальной дозы 3600 мг/сут; более низкие дозы рекомендованы только пациентам со сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ) [64]. Разработанные в 2020 году во Франции клинические рекомендации по ведению пациентов с НБ также советуют использовать габапентин как препарат первой линии при различных типах НБ в дозах

<sup>5</sup> Pop-Busui R., Ang L., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Marcus R.L., Mizokami-Stout K., Singleton J.R., and Ziegler D. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580224/> DOI: 10.2337/db2022-01

1200–3600 мг/сут, при этом второй габапентиноид, прегабалин, отнесен к препаратам второй линии [65].

Российские рекомендации (Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли, Российская межрегиональная общественная организация по изучению боли, общество по изучению боли) указывают на то, что габапентин эффективен в дозах 1200–3600 мг/сут; его необходимо медленно титровать в индивидуальном режиме начиная с 300 мг/сут<sup>6</sup>. Согласно клиническим рекомендациям «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», разработанным общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», у пациентов пожилого и старческого возраста необходимо использовать более низкие дозы габапентина, начальная доза должна составлять 300 мг, титровать необходимо до развития обезболивающего эффекта<sup>7</sup>.

Консенсусные клинические рекомендации по диагностике и рациональной терапии пациентов с болевой формой диабетической полинейропатии, разработанные ведущими российскими профессиональными медицинскими сообществами (2019 г.), приводят следующий режим дозирования габапентина, как препарата первой линии: в первый день – 300 мг/сут, во второй – 600 мг/сут, на третий – 900 мг/сут, далее – титрование в течении 3–8 недель до достижения 1800–3600 мг/сут и прием не менее 2 недель в максимально переносимой дозе [66].

Многие международные клинические рекомендации указывают габапентин как препарат первой линии в ведении пациентов с НБ, но не приводят дозы: Великобритания, рекомендации NICE, 2020 г.<sup>8</sup>, Германия, 2020 г. [16] и 2021 г. [67], Канада, 2021 [68], Китай, 2023 г. [69] и 2024 г. [61]. Аналогично без указания дозы габапентин присутствует в практическом руководстве по ведению пациентов с невралгией тройничного нерва, опубликованном Lambri G. соавт. (2021), где он указан в ряду препаратов первой линии как при идиопатической форме, так и при классической и вторичной [60].

Использующие их врачи ориентируются на данные инструкции к препарату и ответ со стороны пациента на фоне постепенного повышения дозы (период титрования в большинстве случаев занимает 2 недели). В целом, практика свидетельствует

о хорошей переносимости габапентина. Риски появляются, прежде всего, при их совместном использовании с опиоидами, о чем мы будем говорить ниже.

### Безопасность габапентина

Безопасность габапентина хорошо иллюстрируют данные кохрановского обзора 2017 года, обнаружившие, возникновение нежелательных явлений (НЯ) у 11% пациентов, принимавших габапентин (1200 мг/сут или более) против 8,2% пациентов, принимавших плацебо, коэффициент риска составил 1,4 (от 1,1 до 1,7), число больных, которых необходимо лечить для возникновения НЯ – 30 (от 20 до 66) [46]. Наиболее актуальные данные о безопасности габапентиноидов (габапентина и прегабалина) приведены в систематическом обзоре и метаанализе 50 РКИ ( $n=12398$ ), опубликованном в 2023 г. Среди побочных эффектов габапентина наиболее характерными были увеличение веса (относительный риск, ОР=5,61; 95% ДИ: от 1,04 до 30,22), головокружение (ОР=3,33; 95% ДИ: от 2,39 до 4,65), периферические отеки (ОР=3,06; 95% ДИ: от 1,25 до 7,48) и сонливость (ОР=2,91; 95% ДИ: от 2,10 до 4,03). Побочные эффекты прегабалина включали нарушение координации (ОР=7,21; 95% ДИ: от 1,36 до 38,25), нарушения походки (ОР=6,71; 95% ДИ: от 1,57 до 28,71), атаксию (ОР=6,02; 95% ДИ: от 2,31 до 31,15), эйфорию (ОР=6,01; 95% ДИ: от 3,02 до 11,97) и увеличение веса (ОР=4,97; 95% ДИ: от 3,08 до 8,00) [50].

По данным метаанализа 8 исследований безопасности различных препаратов у пациентов с НБ, по частоте прекращения приема габапентин имел показатели близкие с таковыми для плацебо [48].

Профиль безопасности габапентина достаточно благоприятный, стоит отметить, что побочные эффекты чаще проявляются у пациентов, использующих его совместно с опиоидами [70–72]. Монотерапия габапентином, как правило, не сопровождается развитием серьезных нежелательных лекарственных реакций, формирование зависимости также не является типичным [73].

Острое отравление, связанное с передозировкой габапентина, также не является рутинным явлением в клинической практике. Отчасти это может объясняться дозозависимым снижением абсорбции и, соответственно, биодоступности, на фоне приема высоких доз. Из опубликованных работ доступен клинический случай, описывающий острую передозировку габапентином (одномоментный прием 5200 мг) на фоне приема ряда других препаратов у мужчины 39 лет. Клиническая картина включала тяжелый рабдомиолиз и острый тубулярный некроз, потребовавший заместительной почечной терапии, через 3 месяца все параметры пришли в норму [74].

Метаанализ 11 РКИ (2376 пациентов с

<sup>6</sup> Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли / Под ред. акад. РАМН Н.Н. Яхно. – М.: Изд-во РАМН, 2008. – 32 с.

<sup>7</sup> Клинические рекомендации «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», 2020. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/>

<sup>8</sup> Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Sep 22. (NICE Clinical Guidelines, No. 173.) – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552848/>

постгерпетической НБ, из них группа габапентина (дозы 1200, 1800, 2400 и 3600 мг/сут) – 1424 человек, плацебо – 952) обнаружил, что отношение рисков развития нежелательных лекарственных реакций на фоне приема габапентина в сравнении с плацебо составило немногим более единицы: 1,29 (95% ДИ: от 1,06 до 1,57) [75]. Более ранний метаанализ, включавший 12 РКИ, оценивавших эффективность и безопасность габапентина, обнаружил, что относительный риск прекращения приема препарата вследствие развития нежелательных лекарственных реакций был ниже при использовании более высоких доз: для 1800 мг/сут он составил 1,8 (95% ДИ: от 0,82 до 3,8), для 2400 мг/сут – 1,4 (95% ДИ: от 0,91 до 2,0), для 3600 мг/сут – 1,4 (95% ДИ: от 0,85 до 2,4) [76].

В целом, опубликованные данные свидетельствуют о следующем спектре нежелательных явлений, связанных с габапентином: головокружения, спутанность сознания, общая слабость, нарушение координации движений, гастроинтестинальные симптомы, набор массы тела. Формирование зависимости не характерно для габапентина: по данным Meaadi J. соавт. (2023), среди 50 проанализированных исследований не было ни одного, в котором бы отмечалось возникновение эйфории – основного субстрата формирования зависимости [50].

Назначая габапентин для терапии НБ, необходимо учитывать его переносимость. При возникновении таких НЯ, как головокружение или сонливость, необходимо вернуться к предыдущей дозе, замедлив процесс титрования. Весь период подбора индивидуальной эффективной дозы пациент должен находиться под врачебным надзором, что необходимо для выбора адекватного режима дозирования, оптимальной длительности терапии и контроля возникновения побочных эффектов. Титрование дозы габапентина – один из принципиально важных факторов, определяющих величину аналгетического эффекта у пациентов с НБ. Цель титрования – подбор индивидуальной эффективной дозы в диапазоне, изученном в клинических исследованиях, что минимизирует риски возникновения и обеспечивает контроль над потенциальными НЯ. При ведении пациента с НБ необходимо осуществлять регулярный контроль интенсивности боли (один раз в 2–4 недели) с использованием доступных инструментов, чаще всего в этой роли используется ВАШ. Целью фармакотерапии является снижение интенсивности НБ на 30–50% от исходной величины [17–19].

Среди способов снижения риска развития НЯ габапентина можно отметить следующие. Основной способ – старт с низкой дозы (300 мг/сут) и дальнейшее медленное титрование до достижения нужного терапевтического эффекта. Важно использовать дозы и режимы дозирования, хорошо изученные в клинических

исследованиях и соответствующие приведенным в инструкции по медицинскому применению или общей характеристике лекарственного препарата. Снижению рисков нежелательных реакций способствует и строгий контроль числа лекарственных назначений, получаемых пациентом. Явление полипрагмазии весьма распространено среди пациентов, получающих препараты, влияющие на ЦНС, и вносит значимый вклад в риски развития фармакотерапии [77, 78]. Также значение имеет клинически необоснованное переключение с оригинального препарата на дженерики. Ряд работ продемонстрировал, что существуют субпопуляции пациентов, для которых снижена вероятность достижения сопоставимой с оригинатором биодоступности при переходе на дженерик. Отмечена повышенная вариабельность фармакокинетических параметров габапентина у пациентов с нарушением всасывания и сниженной функцией почек, соответственно, высока вероятность того, что прием дженериков в данном случае не позволит достичь необходимых величин концентрации препарата в плазме крови [79]. Оригинальный препарат габапентина, доступный на российском фармацевтическом рынке, – Нейронтин®. Применение оригинального препарата характеризуется большей эффективностью и безопасностью в сравнении с дженериками, что следует из результатов фармакокинетических исследований [79].

Достижение терапевтической эффективности препарата невозможно без адекватного уровня приверженности пациента фармакотерапии. Принимая во внимание необходимость титрования дозы габапентина от меньшей к большей, стоит отметить важность такого фактора, как доступность препарата в различных дозировках, что позволяет пациенту принимать препарат с большим комфортом. Оригинальный препарат габапентина представлен в форме капсул (300 мг) и таблетках, покрытых пленочной оболочкой (600 мг). Последние удобно применять у пациентов, требующих назначения высоких доз габапентина.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Габапентин является препаратом выбора при ведении пациентов с НБ различной этиологии и интенсивности согласно действующим российским и международным клиническим рекомендациям. Удовлетворительный профиль безопасности и продемонстрированные в клинических исследованиях фармакодинамические эффекты позволяют габапентину, несмотря на длительную историю его использования, оставаться актуальным препаратом, применяемым врачами широкого круга специальностей для фармакотерапии пациентов с НБ. Накопленный в РКИ массив данных получен, прежде всего, для оригинального габапентина, различные

лекарственные формы которого могут обеспечить комфортный для пациента процесс титрования дозы и достижения эффективного контроля боли. В большинстве исследований с участием пациентов с НБ и нормальной функцией почек целевая терапевтическая доза габапентина, способствующая

максимальному анальгетическому эффекту на фоне удовлетворительного профиля безопасности, составляла 1800–3600 мг/сут (разделенных на три приема), что позволяет рекомендовать данную дозу как оптимальную для основной популяции пациентов с НБ.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Обзорная работа выполнена при поддержке компании Виатрис. Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). О.И. Бутранова – разработка концепции и дизайна работы, поиск и анализ источников, интерпретация полученных данных, написание макета статьи, написание финального варианта статьи; С.К. Зырянов – поиск и анализ источников, интерпретация полученных данных, критическая оценка работы на предмет значимого интеллектуального содержания, написание финального варианта статьи, окончательное утверждение версии для публикации.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Scholz J., Finnerup N.B., Attal N., Aziz Q., Baron R., Bennett M.I., Benoliel R., Cohen M., Cruccu G., Davis K.D., Evers S., First M., Giamberardino M.A., Hansson P., Kaasa S., Korwisi B., Kosek E., Lavand'homme P., Nicholas M., Nurmikko T., Perrot S., Raja S.N., Rice A.S.C., Rowbotham M.C., Schug S., Simpson D.M., Smith B.H., Svensson P., Vlaeyen J.W.S., Wang S.J., Barke A., Rief W., Treede R.D.; Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, No. 1. – P. 53–59. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001365
- Cavalli E., Mammanna S., Nicoletti F., Bramanti P., Mazon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches // *Int J Immunopathol Pharmacol*. – 2019. – Vol. 33. – Art. ID: 2058738419838383. DOI: 10.1177/2058738419838383
- van Velzen M., Dahan A., Niesters M. Neuropathic Pain: Challenges and Opportunities // *Front Pain Res (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 1. – Art. ID: 1. DOI: 10.3389/fpain.2020.00001
- Baskozos G., Hébert H.L., Pascal M.M., Themistocleous A.C., Macfarlane G.J., Wynick D., Bennett D.L., Smith B.H. Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank // *Pain Rep*. – 2023. – Vol. 8, No. 2. – P. e1066. DOI: 10.1097/PR9.0000000000001066
- Медведева Л.А., Загорюлько О.И. Результаты анализа обращений пациентов и их финансирования в Клинике изучения и лечения боли за последнее десятилетие // *Российский журнал боли*. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 45–50. DOI: 10.17116/pain20222004145
- Воробьева Н.М., Маневич Т.М., Ткачёва О.Н., Котовская Ю.В., Селезнёва Е.В., Овчарова Л.Н. Распространённость и особенности хронического болевого синдрома у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // *Российский журнал гериатрической медицины*. – 2021. – № 4. – С. 425–434. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2021-425-434
- Cherif F., Zouari H.G., Cherif W., Hadded M., Cheour M., Damak R. Depression prevalence in neuropathic pain and its impact on the quality of life // *Pain Res Manag*. – 2020. – Vol. 2020. – Art. ID: 7408508. DOI: 10.1155/2020/7408508
- Li K.L., Chen Y.M., Wang X.Q., Hu H.Y. Bibliometric analysis of studies on neuropathic pain associated with depression or anxiety published from 2000 to 2020 // *Front Hum Neurosci*. – 2021. – Vol. 15. – Art. ID: 729587. DOI: 10.3389/fnhum.2021.729587
- Guntel M., Huzmeli E.D., Melek I. Patients with neuropathic pain have poor sleep quality // *J Nerv Ment Dis*. – 2021. – Vol. 209, No. 7. – P. 505–509. DOI: 10.1097/NMD.0000000000001325
- Bekircan-Kurt C.E., Inan B., Bulut O., Şengün İ., Karlı N., Güneş N., Çokal B.G., Güler S.K., Yoldaş T.K., Özcan Y.D.G., Koç F., Ünlütürk Z., Erdoğan Ç., Uludağ B., Boz C., Tütüncü M., Akalin M.A., Kanişli Ö., Özcan A., Koçak P.K., Uluç K., Erdem-Özdamar S., Tan E. Neuropathic pain frequency in neurology outpatients: A multicenter study // *Noro Psikiyatr Ars*. – 2021. – Vol. 58, No. 4. – P. 257–260. DOI: 10.29399/npa.27549
- DiBonaventura M.D., Sadosky A., Concialdi K., Hopps M., Kudel I., Parsons B., Cappelleri J.C., Hlavacek P., Alexander A.H., Stacey B.R., Markman J.D., Farrar J.T. The prevalence of probable neuropathic pain in the US: results from a multimodal general-population health survey // *J Pain Res*. – 2017. – Vol. 10. – P. 2525–2538. DOI: 10.2147/JPR.S127014
- Cragg J.J., Noonan V.K., Noreau L., Borisoff J.F., Kramer J.K. Neuropathic pain, depression, and cardiovascular disease: a national multicenter study // *Neuroepidemiology*. – 2015. – Vol. 44, No. 3. – P. 130–137. DOI: 10.1159/000377726
- Liedgens H., Obradovic M., De Courcy J., Holbrook T., Jakubanis R. A burden of illness study for neuropathic pain in Europe // *Clinicoecon Outcomes Res*. – 2016. – Vol. 8. – P. 113–126. DOI: 10.2147/CEOR.S81396
- Соловьева Э.Ю., Амелина И.П., Плиева Э.К. Индивидуальный подход медикаментозной коррекции пациентов с нейропатической болью //

- Лечащий Врач. 2022. – № 12. – С. 86–94. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.014
15. Бородулина И.В., Рачин А.П. Патогенетические подходы к терапии обострения хронической боли в спине: описание клинического случая // Медицинский совет. – 2019. – № 12. – С. 42–47. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-12-42-47
16. Schlereth T. Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie) // Neurol Res Pract. – 2020. – Vol. 2. – Art. ID: 16. DOI: 10.1186/s42466-020-00063-3
17. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В., Балязин В.А., Баранцевич Е.Р., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Бельская Г.Н., Быков Ю.Н., Данилов А.Б., Доронина О.Б., Древаль О.Н., Евсеев М.А., Загорулько О.И., Исагулян Э.Д., Калинин П.П., Каракулова Ю.В., Каратеев А.Е., Копенкин С.С., Курушина О.В., Медведева Л.А., Парфенов В.А., Сергиенко Д.А., Строков И.А., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Невропатическая боль. – Art. ID: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // Российский журнал боли. – 2018. – Т. 4, № 58. – С. 5–41. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025
18. Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Селицкий Г.В., Жердева А.С. Противосудорожные препараты в лечении мигрени и невропатической боли // Российский журнал боли. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 45–52. DOI: 10.17116/pain20211903145
19. Bates D., Schultheis B.C., Hanes M.C., Jolly S.M., Chakravarthy K.V., Deer T.R., Levy R.M., Hunter C.W. A Comprehensive algorithm for management of neuropathic pain // Pain Med. – 2019. – Vol. 20, Suppl 1. – P. S2–S12. DOI: 10.1093/pm/pnz075. Erratum in: // Pain Med. – 2023. – Vol. 24, No. 2. – Art. ID: 219.
20. Cui C.X., Liu H.Y., Yue N., Du Y.R., Che L.M., Yu J.S. Research progress on the mechanism of chronic neuropathic pain // IBRO Neurosci Rep. – 2022. – Vol. 14. – P. 80–85. DOI: 10.1016/j.ibneur.2022.12.007
21. Hamdan A., Galvez R., Katati M. Shedding light on neuropathic pain: Current and emerging tools for diagnosis, screening, and quantification // SAGE Open Med. – 2024. – Vol. 12. – Art. ID: 20503121231218985. DOI: 10.1177/20503121231218985
22. Deng M., Chen S.R., Pan H.L. Presynaptic NMDA receptors control nociceptive transmission at the spinal cord level in neuropathic pain // Cell Mol Life Sci. – 2019. – Vol. 76, No. 10. – P. 1889–1899. DOI: 10.1007/s00018-019-03047-y
23. Huang Y., Chen H., Jin D., Chen S.R., Pan H.L. NMDA receptors at primary afferent-excitatory neuron synapses differentially sustain chemotherapy- and nerve trauma-induced chronic pain // J Neurosci. – 2023. – Vol. 43, No. 21. – P. 3933–3948. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0183-23.2023
24. Wang L., Chen S.R., Ma H., Chen H., Hittelman W.N., Pan H.L. Regulating nociceptive transmission by VGLUT2-expressing spinal dorsal horn neurons // J Neurochem. – 2018. – Vol. 147, No. 4. – P. 526–540. DOI: 10.1111/jnc.14588
25. Taylor C.P., Harris E.W. Analgesia with gabapentin and pregabalin may involve n-methyl-d-aspartate receptors, neurexins, and thrombospondins // J Pharmacol Exp Ther. – 2020. – Vol. 374, No. 1. – P. 161–174. DOI: 10.1124/jpet.120.266056
26. Varadi G. Mechanism of analgesia by gabapentinoid drugs: Involvement of modulation of synaptogenesis and trafficking of glutamate-gated ion channels // J Pharmacol Exp Ther. – 2024. – Vol. 388, No. 1. – P. 121–133. DOI: 10.1124/jpet.123.001669
27. Russo M., Graham B., Santarelli D.M. Gabapentin-Friend or foe? // Pain Pract. – 2023. – Vol. 23, No. 1. – P. 63–69. DOI: 10.1111/papr.13165
28. Wu T., Chen S.R., Pan H.L., Luo Y. The  $\alpha 2\delta$ -1-NMDA receptor complex and its potential as a therapeutic target for ischemic stroke // Front Neurol. – 2023. – Vol. 14. – Art. ID: 1148697. DOI: 10.3389/fneur.2023.1148697
29. Papassidero P., Wichert-Ana L., Lia E.N., Alexandre-Santos L., Trevisan A.C., Coelho E.B., Della Pasqua O., Lanchote V.L., Dach F. Pharmacodynamic effect of gabapentin on central nervous system in patients with chronic low back pain: a [99mTc]Tc-ECD SPECT study // Reg Anesth Pain Med. – 2023. – Vol. 48, No. 8. – P. 408–413. DOI: 10.1136/rapm-2022-104047
30. Fuller-Bicer G.A., Varadi G., Koch S.E., Ishii M., Bodi I., Kadeer N., Muth J.N., Mikala G., Petrashevskaya N.N., Jordan M.A., Zhang S.P., Qin N., Flores C.M., Isaacsohn I., Varadi M., Mori Y., Jones W.K., Schwartz A. Targeted disruption of the voltage-dependent calcium channel  $\alpha$ 2 $\delta$ 1-subunit // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2009. – Vol. 297, No. 1. – P. 117–124. DOI: 10.1152/ajpheart.00122.2009
31. Manville R.W., Abbott G.W. Gabapentin Is a Potent Activator of KCNQ3 and KCNQ5 Potassium Channels // Mol Pharmacol. – 2018. – Vol. 94, No. 4. – P. 1155–1163. DOI: 10.1124/mol.118.112953
32. Yu J., Wang D.S., Bonin R.P., Penna A., Alavian-Ghavanini A., Zurek A.A., Rauw G., Baker G.B., Orser B.A. Gabapentin increases expression of  $\delta$  subunit-containing GABAA receptors // EBioMedicine. – 2019. – Vol. 42. P. 203–213. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.008
33. Hayashida K.I., Obata H. Strategies to Treat Chronic Pain and Strengthen Impaired Descending Noradrenergic Inhibitory System // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, No. 4. – P. 822. DOI: 10.3390/ijms20040822
34. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice // Br J Pain. – 2020. – Vol. 14, No. 2. – P. 104–114. DOI: 10.1177/2049463720912496
35. Lal R., Ellenbogen A., Gidal B. Interindividual variability in the bioavailability of gabapentin enacarbil extended release in healthy adults: An analysis of data from 6 phase I studies // Ther Drug Monit. – 2022. – Vol. 44, No. 3. – P. 448–454. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000935
36. Dickens D., Webb S.D., Antonyuk S., Giannoudis A., Owen A., Rädisch S., Hasnain S.S., Pirmohamed M. Transport of gabapentin by LAT1 (SLC7A5) // Biochem Pharmacol. – 2013. – Vol. 85, No. 11. – P. 1672–1683. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.03.022
37. Bockbrader H.N., Wesche D., Miller R., Chapel S., Janiczek N., Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin // Clin Pharmacokinet. – 2010. – Vol. 49, No. 10. – P. 661–669. DOI: 10.2165/11536200-000000000-00000
38. Ahmed G.F., Bathena S.P., Brundage R.C., Leppik I.E., Conway J.M., Schwartz J.B., Birnbaum A.K. Pharmacokinetics and saturable absorption of gabapentin in nursing home elderly patients // AAPS J. – 2017. – Vol. 19, No. 2. – P. 551–556. DOI: 10.1208/s12248-016-0022-z
39. Costa A.C.C., de Lima Benzi J.R., Yamamoto P.A., de Freitas M.C.F., de Paula F.J.A., Zanelli C.F., Lauretti G.R., de Moraes N.V. Population pharmacokinetics of gabapentin in patients with neuropathic pain: Lack of effect of diabetes or glycaemic control // Br J Clin

- Pharmacol. – 2021. – Vol. 87, No. 4. – P. 1981–1989. DOI: 10.1111/bcp.14594
40. Lindberger M., Luhr O., Johannessen S.I., Larsson S., Tomson T. Serum concentrations and effects of gabapentin and vigabatrin: observations from a dose titration study // *Ther Drug Monit.* – 2003. – Vol. 25, No. 4. – P. 457–462. DOI: 10.1097/00007691-200308000-00007
  41. Gidal B.E., DeCerce J., Bockbrader H.N., Gonzalez J., Kruger S., Pitterle M.E., Rutecki P., Ramsay R.E. Gabapentin bioavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy // *Epilepsy Res.* – 1998. – Vol. 31, No. 2. – P. 91–99. DOI: 10.1016/s0920-1211(98)00020-5
  42. Quintero G.C. Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications and side effects // *J Exp Pharmacol.* – 2017. – Vol. 9. – P. 13–21. DOI: 10.2147/JEP.S124391
  43. Yagi T., Naito T., Mino Y., Umemura K., Kawakami J. Impact of concomitant antacid administration on gabapentin plasma exposure and oral bioavailability in healthy adult subjects // *Drug Metab Pharmacokinet.* – 2012. – Vol. 27, No. 2. – P. 248–254. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-11-rg-108
  44. Gomes T., Juurlink D.N., Antoniou T., Mamdani M.M., Paterson J.M., van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study // *PLoS Med.* – 2017. – Vol. 14, No. 10. – P. e1002396. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002396
  45. Singh H., Handa R., Kak V., Wasilewski A. Complex encephalopathy arising from the combination of opioids and gabapentin // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12, No. 4. – P. e228354. DOI: 10.1136/bcr-2018-228354
  46. Wiffen P.J., Derry S., Bell R.F., Rice A.S., Tölle T.R., Phillips T., Moore R.A. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 6, No. 6. – P. CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4
  47. Davari M., Amani B., Amani B., Khanijahani A., Akbarzadeh A., Shabestan R. Pregabalin and gabapentin in neuropathic pain management after spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis // *Korean J Pain.* – 2020. – Vol. 33, No. 1. – P. 3–12. DOI: 10.3344/kjp.2020.33.1.3
  48. Tong C., Zhengyao Z., Mei L., Dongpo S., Qian H., Fengqun M. Pregabalin and gabapentin in patients with spinal cord injury-related neuropathic pain: A network meta-analysis // *Pain Ther.* – 2021. – Vol. 10, No. 2. – P. 1497–1509. DOI: 10.1007/s40122-021-00302-8
  49. Ko Y.C., Lee C.H., Wu C.S., Huang Y.J. Comparison of efficacy and safety of gabapentin and duloxetine in painful diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Int J Clin Pract.* – 2021. – Vol. 75. – P. e14576. DOI: 10.1111/ijcp.14576
  50. Meaadi J., Obara I., Eldabe S., Nazar H. The safety and efficacy of gabapentinoids in the management of neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials // *Int J Clin Pharm.* – 2023. – Vol. 45, No. 3. – P. 556–565. DOI: 10.1007/s11096-022-01528-y
  51. Cao X., Shen Z., Wang X., Zhao J., Liu W., Jiang G. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing the efficacy and safety of pregabalin and gabapentin in the treatment of postherpetic neuralgia // *Pain Ther.* – 2023. – Vol. 12, No. 1. – P. 1–18. DOI: 10.1007/s40122-022-00451-4
  52. Shetty A., Delanerolle G., Cavallini H., Deng C., Yang X., Boyd A., Fernandez T., Phiri P., Bhaskar A., Shi J.Q. A systematic review and network meta-analysis of pharmaceutical interventions used to manage chronic pain // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14, No. 1. – P. 1621. DOI: 10.1038/s41598-023-49761-3
  53. Sadegh A.A., Gehr N.L., Finnerup N.B. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled head-to-head trials of recommended drugs for neuropathic pain // *PAIN Reports.* – 2024. – Vol. 9, No. 2. – P. e1138. DOI: 10.1097/PR9.0000000000001138
  54. Backonja M., Glanzman R.L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials // *Clin Ther.* – 2003. – Vol. 25, No. 1. – P. 81–104. DOI: 10.1016/s0149-2918, No. 03)90011-7
  55. Zhang L., Rainka M., Freeman R., Harden R.N., Bell C.F., Chen C., Graff O., Harding K., Hunter S., Kavanagh S., Laurijssens B., Schwartzbach C., Warren S., McClung C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PKN110748) // *J Pain.* – 2013. – Vol. 14, No. 6. – P. 590–603. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.01.768
  56. Cowles V.E., Gordi T., Hou S.Y. Steady-state pharmacokinetics of gabapentin after administration of a novel gastroretentive extended-release formulation in postmenopausal women with vasomotor symptoms // *Clin Drug Investig.* – 2012. – Vol. 32, No. 9. – P. 593–601. DOI: 10.1007/BF0326191
  57. Wang J., Zhu Y. Different doses of gabapentin formulations for postherpetic neuralgia: A systematical review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J Dermatolog Treat.* – 2017. – Vol. 28, No. 1. – P. 65–77. DOI: 10.3109/09546634.2016.1163315
  58. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., McNicol E., Baron R., Dworkin R.H., Gilron I., Haanpää M., Hansson P., Jensen T.S., Kamerman P.R., Lund K., Moore A., Raja S.N., Rice A.S., Rowbotham M., Sena E., Siddall P., Smith B.H., Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14, No. 2. – P. 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422, No. 14)70251-0
  59. Xiao H., Ma K., Huang D., Liu X.G., Liu T.H., Liu Q., Liu G.Z., Song T., Tao W., Wu D.S., Wang Y.X., Yang X.Q., Zhang X.M., Liu H., Liu Y.Q. Expert consensus of the Chinese Association for the Study of Pain on ion channel drugs for neuropathic pain // *World J Clin Cases.* – 2021. – Vol. 9, No. 9. – P. 2100–2109. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i9.2100
  60. Ma K., Cheng Z., Jiang H., Lin Z., Liu C., Liu X., Lu L., Lu Y., Tao W., Wang S., Yang X., Yi Q., Zhang X., Zhang Y., Liu Y. Expert consensus on ion channel drugs for chronic pain treatment in China // *J Pain Res.* 2024 Mar 8. – Vol. 17. – P. 953–963. DOI: 10.2147/JPR.S445171
  61. Expert Group on Pain Disease Diagnosis and Treatment Special Ability Training Project of National Health Commission Capacity Building and Continuing Education Center. [Chinese guidelines for the treatment of chronic pain disorders with non-opioid analgesics] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2023. – Vol. 103, No. 39. – P. 3088–3102. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230529-00876
  62. Saxena A.K., Jain P., Dureja G.P., Venkitachalam A., Goswami S., Usmani H., Kothari S., Sahu D., Singh B., Trivedi V., Sharma G., Kamble S., Qamra A., Motlekar S., Jain R. Pharmacological management of neuropathic pain in India: A consensus statement from Indian experts // *Indian Journal of Pain.* – 2018. – Vol. 32, No. 3. – P. 132–144. DOI: 10.4103/ijpn.ijpn\_47\_18
  63. Price R., Smith D., Franklin G., Gronseth G., Pignone M., David W.S., Armon C., Perkins B.A., Bril V., Rae-Grant A.,

- Halperin J., Licking N., O'Brien M.D., Wessels S.R., MacGregor L.C., Fink K., Harkless L.B., Colbert L., Callaghan B.C. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee // *Neurology*. – 2022. – Vol. 98, No. 1. – P. 31–43. DOI: 10.1212/WNL.00000000000013038
64. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M., Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40, No. 1. – P. 136–154. DOI: 10.2337/dc16-2042
  65. Moisset X., Bouhassira D., Avez Couturier J., Alchaar H., Conradi S., Delmotte M.H., Lanteri-Minet M., Lefaucheur J.P., Mick G., Piano V., Pickering G., Piquet E., Regis C., Salvat E., Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations // *Rev Neurol (Paris)*. – 2020. – Vol. 176, No. 5. – P. 325–352. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.01.361
  66. Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Яхно Н.Н., Гурьева И.В., Чурюканов М.В., Строков И.А., Токмакова А.Ю., Кукушкин М.Л., Мартынов А.И., Шестакова М.В. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов // *Сахарный диабет*. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 305–327. DOI: 10.14341/DM9625
  67. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetic Neuropathy // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2021. – Vol. 129, No. S 01. – P. S70–S81. DOI: 10.1055/a-1284-6245
  68. Loh E., Mirkowski M., Agudelo A.R., Allison D.J., Benton B., Bryce T.N., Guilcher S., Jeji T., Kras-Dupuis A., Kreutzweiser D., Lanizi O., Lee-Tai-Fuy G., Middleton J.W., Moulin D.E., O'Connell C., Orenczuk S., Potter P., Short C., Teasell R., Townson A., Widerström-Noga E., Wolfe D.L., Xia N., Mehta S. The CanPain SCI clinical practice guidelines for rehabilitation management of neuropathic pain after spinal cord injury: 2021 update // *Spinal Cord*. – 2022. – Vol. 60, No. 6. – P. 548–566. DOI: 10.1038/s41393-021-00744-z
  69. Lambru G., Zakrzewska J., Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide // *Pract Neurol*. – 2021. – Vol. 21, No. 5. – P. 392–402. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002782
  70. Lennox R., Mangin D. Gabapentin misuse // *CMAJ*. – 2019. – Vol. 191, No. 2. – P. E47. DOI: 10.1503/cmaj.180599
  71. Mattson C.L., Chowdhury F., Gilson T.P. Notes from the field: trends in gabapentin detection and involvement in drug overdose deaths – 23 States and the District of Columbia, 2019–2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2022. – Vol. 71, No. 19. – P. 664–666. DOI: 10.15585/mmwr.mm7119a3
  72. Finlayson G., Chavarria M., Chang S., Gardner T., Grande A., MacCallum C., deJong J.L., Quesnelle K. Gabapentin in mixed drug fatalities: Does this frequent analyte deserve more attention? // *Acad Forensic Pathol*. – 2017. – Vol. 7, No. 1. – P. 99–111. DOI: 10.23907/2017.012
  73. Smith R.V., Havens J.R., Walsh S.L. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review // *Addiction*. – 2016. – Vol. 111, No. 7. – P. 1160–1174. DOI: 10.1111/add.13324
  74. Qiu X., Tackett E., Khitan Z. A case of gabapentin overdose induced rhabdomyolysis requiring renal replacement therapy // *Clin Case Rep*. – 2019. – Vol. 7, No. 8. – P. 1596–1599. DOI: 10.1002/ccr3.2302
  75. Zhang M., Gao C.X., Ma K.T., Li L., Dai Z.G., Wang S., Si J.Q. A meta-analysis of therapeutic efficacy and safety of gabapentin in the treatment of postherpetic neuralgia from randomized controlled trials // *Biomed Res Int*. – 2018. – Vol. 2018. P. 7474207. DOI: 10.1155/2018/7474207
  76. Straube S., Derry S., McQuay H.J., Moore R.A. Enriched enrollment: definition and effects of enrichment and dose in trials of pregabalin and gabapentin in neuropathic pain. A systematic review // *Br J Clin Pharmacol*. – 2008. – Vol. 66, No. 2. – P. 266–275. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2008.03200.x
  77. Wei Y.J., Shrestha N., Chiang C., DeKosky S.T. Prevalence and trend of central nervous system-active medication polypharmacy among US commercially insured adults with vs without early-onset dementia: a multi-year cross-sectional study // *Alzheimers Res Ther*. – 2024. – Vol. 16, No. 1. – P. 30. DOI: 10.1186/s13195-024-01405-y
  78. Сычев Д.А., Отделёнов В.А., Краснова Н.М., Ильина Е.С. Полипрагмазия: взгляд клинического фармаколога // *Терапевтический архив*. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 94–102. DOI: 10.17116/terarkh2016881294-102
  79. Glerum P.J., Yamada W.M., Neely M.N., Burger D.M., Maliepaard M., Neef C. Interchangeability of generic drugs for subpopulations: Bioequivalence simulation from a nonparametric PK model of gabapentin generic drugs // *Br J Clin Pharmacol*. – 2022. DOI: 10.1111/bcp.15629.

## АВТОРЫ

**Бутранова Ольга Игоревна** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». ORCID ID: 0000-0001-7729-2169. E-mail: butranova-oi@rudn.ru

**Зырянов Сергей Кенсаринович** – доктор

медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; заместитель главного врача ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы». ORCID ID: 0000-0002-6348-6867. E-mail: zyryanov\_sk@rudn.university