

Gabapentinoidy v perioperačním období

Gimunová O., Zemanová J.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Brno
a Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity v Brně

Multimodální analgezie je založena na předpokladu, že benefity kombinace léků převáží nad riziky. Perioperační podávání gabapentinoidů má významné nežádoucí účinky. Gabapentinoidy v kombinaci s opioidy vykazují dokonce vyšší respirační riziko než samotné opioidy. Rutinní perioperační podávání gabapentinoidů již není doporučeno. Je velmi nepravděpodobné, že by nové klinické studie ohledně hodnocení analgetického benefitu gabapentinoidů na pooperační bolest poskytl nějaké nové důkazy.

Klíčová slova: historie gabapentinoidů, důkazy o riziku, perioperační období, multimodální analgezie.

Gabapentinoids in the perioperative period

Multimodal analgesia is predicated on interactions of medicines whereby benefits of combination exceed the risks. Perioperative gabapentinoids have significant adverse effects. Gabapentinoids, when combined with opioids, confer even greater respiratory risk than opioids alone. Routine perioperative administration of gabapentinoids is not more recommended. New clinical trials to evaluate analgesic benefits of gabapentinoids on postoperative pain are very unlikely to provide any new evidence.

Key words: history of gabapentinoids, evidence of risk, perioperative period, multimodal analgesia.

Úvod

Podávání gabapentinoidů v perioperačním období zaznamenalo zajímavý historický vývoj. Od prvotního nadšení až po dnešní zamítnutí. S nástupem nového tisíciletí se anesteziologové začali výrazněji podílet na managementu pooperační analgezie. Řešením nebylo pouhé zvyšování dávek opioidů, ale hledaly se další léky, které by přispěly ke snížení pooperační bolesti. Zdálo se, že tyto předpoklady mohou splňovat gabapentinoidy. Prvotní studie uváděly, že gabapentin a pregabalin podaný perorálně předoperačně v jedné dávce výrazně snižuje pooperační bolest i spotřebu opioidů v prvních 24 hodinách. Následně se vedly debaty o tom, jaké mají být dávky a doba podávání těchto léků. Jedna z prvních entuziasticky zaměřených studií dokonce uváděla, že pouhá jedna předoperační dávka gabapentinoidu vede v intervalu do 4 hodin po operaci k podstatné (50%) redukci bolesti při změně polohy a ke snížení spotřeby morfinu. Nadšení pro perioperační podávání gabapentinoidů dále stoupalo, zvyšovaly se jejich dávky, byl podáván gabapentinoid již den před chirurgickým výkonem a pokračovalo se pooperačně delší dobu v podávání gabapentinoidů. Gabapentinoidy byly oslavovány jako léky, které snižují spotřebu opioidů a pomáhají zabránit nástupu jejich nežádoucích účinků. Byla akceptována i teorie, že gabapentinoidy zabrání centrální senzitivizaci a uvolnění excitačních

neurotransmitterů. V tehdejší nabídce léků neexistovala žádná jiná nová léková skupina, která by byla vhodná pro léčbu pooperační bolesti po všech typech chirurgických výkonů. Docházelo tedy často k rutinní preskripci gabapentinoidů a tyto léky se tak staly součástí programu multimodální analgezie pro perioperační období. Jednotlivé národní anesteziologické společnosti implementovaly zavedení gabapentinoidů v perioperačním období do svých doporučení. Souvisí to také s tím, že někteří anesteziologové agresivně podporovali snahy o co nejnížší podávání opioidů v perioperačním období. V USA se obecně podávání gabapentinoidů také značně navýšilo v souvislosti se snahou potlačit národní epidemii orálně předepisovaných opioidů pro chronickou bolest. Chybou bylo, že gabapentinoidy v perioperačním období byly nedostatečně testovány ohledně klinické účinnosti a profilu nežádoucích účinků v rámci multimodální analgezie. Nebyla stanovena optimální dávka gabapentinoidů, neexistoval jasný vztah mezi dávkou gabapentinoidů a snížením spotřeby opioidů či výskytem nežádoucích účinků.

Před více jak 10 lety se objevily první kvalitní studie, které neprokázaly benefit gabapentinoidů, např. sníženou pooperační spotřebu morfinu v rámci kombinace s paracetamolem a pregabalinem ve srovnání se samotným paracetamolem a morfinem. V roce 2011 byly

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Olga Gimunová, Ph.D., olga.gim@centrum.cz

Článek přijat redakcí: 9. 11. 2020; Článek přijat k tisku: 19. 1. 2021;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2021; 32(1): 25–29

popsány první případy dechové pooperační zástavy u rizikových pacientů vztažené do souvislosti s podáním gabapentinooidů. Od roku 2015 postupně přibývají i studie, které prokazují, že analgetický efekt a nežádoucí účinky pregabalínu se liší u různých typů chirurgických výkonů. Současně byly v tomto období stále publikovány studie, které extrémně favorizovaly gabapentinoidy v léčbě pooperační bolesti. Jednalo se však většinou o studie z méně rozvinutých zemí, kde často chyběla informace o konfliktu zájmů.

Důkazy o tom, že by gabapentinoidy přinášely benefit v perioperačním období, se tedy v posledních 10 letech začaly výrazně snižovat. Naopak narůstala evidence jejich nežádoucích účinků, byla zaznamenána pooperačně zvýšená sedace, závratě a poruchy zraku.

V posledních letech studie s placebem prokázaly klinicky nevýznamný efekt gabapentinooidů na snížení pooperační bolesti a žádný účinek na chronickou pooperační bolest. Klíčové bylo také to, když ve studii bylo použito aktivní placebo (benzodiazepin lorazepam), důkaz o benefitu gabapentinooidů vymizel úplně [1].

Klinické studie v anesteziologii musí hodnotit nejen analgezii, ale také nežádoucí účinky. Prvotní studie s gabapentinoidy se zaměřily na analgezii, ale ne na jejich nežádoucí účinky. I když se o těchto nežádoucích účincích vědělo již v prvotních studiích, tyto signály se podhodnocovaly.

Historie gabapentinooidů a rozhodnutí FDA

Gabapentin byl schválen FDA v roce 1993 pro léčbu křečí a následně v roce 2002 pro bolest při postherpetické neuralgii. Pregabalin byl schválen FDA v roce 2004 pro neuropatickou bolest (diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie), v roce 2007 pro fibromyalgie a v roce 2012 pro míšní poúrazovou neuropatickou bolest.

FDA však nikdy neschválila podávání gabapentinooidů pro léčbu a prevenci chirurgické bolesti.

V roce 2019 FDA vydala varování ohledně možného nástupu život ohrožující respirační deprese po podání gabapentinooidů. Většina případů nastala v souvislosti se současným podáním opioidů u pacientů se zhoršenými respiračními funkcemi nebo u pacientů ve vyšší věkové kategorii.

Je to v současné době hlavně profesor Evan D. Kharasch, šéfredaktor časopisu *Anesthesiology*, který komentuje historii a dnešní situaci stran podávání gabapentinooidů v perioperačním období. Dle profesora Kharasche není známo, zda nějaká forma agresivního a nezákonného marketingu některých farmaceutických firem ovlivnila v minulosti podávání gabapentinooidů v perioperačním období. Taková situace před lety nastala při nesprávném prosazování gabapentinu do léčby bipolární poruchy, migrény a ADHD [1].

Obecné pozitivní účinky gabapentinooidů

Obě tyto skupiny léků mají obdobné účinky, liší se ale ve farmakokinetickém a farmakodynamickém profilu. Analgetický účinek pregabalínu je asi 6x silnější než gabapentinu.

U gabapentinu maximální vrcholové koncentrace v plazmě po perorálním podání nastupují po 2–3 hodinách. Gabapentin má specifické indikace v léčbě parciálních epileptických záchvatů se sekundární

generalizací nebo bez ní. Má výrazný efekt v léčbě periferní neuropatické bolesti.

Pregabalin má více predikovatelnou farmakokinetiku a vykazuje silnější aktivitu k cílovému receptoru. U pregabalínu po perorálním podání je dosaženo za 1 hodinu vrcholové plazmatické koncentrace. Pregabalin má účinky antikonvulzivní, analgetické a anxiolytické. Hlavní indikací u pregabalínu je léčba periferní a centrální neuropatické bolesti dospělých a přídatná léčba epilepsie u dospělých s parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní. Pregabalin má efekt i v léčbě generalizované úzkostné poruchy u dospělých.

V souvislosti s celosvětově výrazně se zvyšující spotřebou gabapentinooidů se objevují i úvahy o tom, zda již čelíme nové lékové epidemii.

Nežádoucí účinky gabapentinooidů

Obě tyto skupiny léků se liší také v intenzitě výskytu některých nežádoucích účinků.

U gabapentinooidů byly a jsou vedlejší nežádoucí účinky velmi dobře popsány. Je žádoucí se s nimi opakovaně seznamovat. Nežádoucích účinků je však obrovské množství a otázkou je, zda jsou zapamatovatelné. Patří mezi ně virové infekce, ospalost, závratě, ataxie, únava, horečka. Další časté nežádoucí účinky: pneumonie, infekce dýchacích cest, infekce močového traktu, otitis media, leukopenie, anorexie nebo zvýšená chuť k jídlu, hostilita, zmatenost a emoční labilita, deprese, úzkost, nervozita, abnormální myšlení, křeče, hyperkineze, dysartrie, amnézie, třes, nespavost, bolest hlavy, pocity jako je parestezie, hypestezie, poruchy koordinace, nystagmus, poruchy zraku jako amblyopie, diplopie, vertigo, hypertenze, vazodilatace, dušnost, bronchitida, faryngitida, kašel, rinitida, zvracení, nauzea, onemocnění zubů, gingivitida, průjem, bolest břicha, dyspepsie, zácpa, sucho v ústech nebo v hrdle, flatulence, otok obličeje, purpura, vyrážka, pruritus, akné, artralgie, myalgie, bolest zad, svalové záškuby, impotence, periferní otoky, abnormální chůze, astenie, bolest, malátnost, příznaky podobné chřipce, snížení počtu bílých krvinek, přírůstek hmotnosti, náhodné zranění. Méně časté: alergické reakce, hypokineze, mentální porucha, agitovanost, generalizované otoky, zvýšení AST, ALT a bilirubinu, pád, hyperglykemie (především u diabetických pacientů). Vzácné: ztráta vědomí, hypoglykemie (především u diabetických pacientů). S neznámou četností byly hlášeny: trombocytopenie, syndrom přecitlivělosti, léková vyrážka s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS), anafylaxe, halucinace, poruchy hybnosti (choreoatetóza, dyskineze, dystonie), palpitace, tinitus, pankreatitida, hepatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, angioedém, erythema multiforme, alopecie, rabdomyolýza, myoklonus, akutní selhání ledvin, močová inkontinence, hypertrofie prsou, gynekomastie, sexuální dysfunkce, abstinenční příznaky (nejčastěji úzkost a nespavost). Ve studiích s dětskými pacienty byly hlášeny infekce dýchacích cest, otitis media, křeče a bronchitida. U dětí bylo také častěji hlášeno agresivní chování a hyperkineze. Vyjmenované nežádoucí účinky jsou vyznačeny hlavně u gabapentinu, ale i u pregabalínu se tyto nežádoucí účinky mohou vystupňovat až do středně těžké intenzity [2, 3].

Early Recovery after Surgery a současný pohled na perioperační podávání gabapentinoidů

Gabapentiny jsou sice analogy gama-aminomáslené kyseliny, ale mechanismus jejich farmakologického účinku nespočívá v ovlivnění GABA receptorů. Gabapentiny se váží na podjednotky kalciových kanálů, které jsou bohatě zastoupeny v mozečku a hipokampu. Podání gabapentinoidů proto způsobuje pooperačně hlavně závratě, poruchy rovnováhy, ataxii, poruchy vizu, sedaci, somnolenci a kognitivní deficit. Relativně složitou cestou dochází k inhibici NMDA receptorů.

V této souvislosti je paradoxní, že gabapentiny byly součástí protokolů Early Recovery after Surgery, jejichž cílem bylo vyhnout se pooperačním komplikacím, jako je sedace, somnolence a kognitivní deficit. Mnohem závažnější je, že podání pregabalínu je spojeno s téměř trojnásobně vyšším relativním rizikem vážných nežádoucích život ohrožujících příhod. V souvislosti s prodlouženou dobou podávání gabapentinoidů po operaci se zvyšoval, v závislosti na dávce, výskyt plicních komplikací (respirační selhání, pneumonie, nutnost reintubace, invazivní nebo neinvazivní plicní ventilace, edém plic). Zároveň však nedocházelo ke snížení požadavků na podávání opioidů nebo zkrácení doby hospitalizace.

Multimodální analgezie je predikována jako výhodná farmakologická interakce, při které benefity kombinované terapie převládá rizika. Všeobecně nejvíce nebezpečným rizikem pro pacienty v pooperačním období je to, že opioidy mohou navodit úmrtí. Současně podávané gabapentiny s opioidy toto riziko navyšují. Děje se tak na podkladě potenciace dechového útlumu.

V poslední době je evidentní, že gabapentiny podávané v perioperačním období vlastně pacienty poškozují. Potvrzuje to také nedávné kanadské review a metaanalýza. Do kanadské metaanalýzy stran perioperačního podávání gabapentinoidů bylo zahrnuto 281 studií s celkovým počtem 24 682 pacientů. V rámci této práce bylo sledováno užití gabapentinoidů u chirurgických výkonů dospělých pacientů v randomizovaných kontrolovaných studiích. Primárním cílem byla intenzita akutní pooperační bolesti. Sekundárním cílem kromě intenzity subakutní pooperační bolesti byla incidence chronické pooperační bolesti, celková dávka opioidů, dlouhodobé podávání opioidů, doba pobytu v nemocnici a nežádoucí účinky léků. Ve větvi s gabapentiny byl nižší výskyt intenzity akutní pooperační bolesti za 6, 12, 24 a 48 hodin po operaci. Tento výsledek nebyl klinicky signifikantní ve zvoleném postupu měření intenzity bolesti na 100bodové škále. Výsledky byly stejné bez ohledu na to, který druh léku byl podán (gabapentin nebo pregabalin). Při současném podávání gabapentinoidů a opioidů bylo lehce sníženo celkové množství opioidů aplikovaných 72 hodin pooperačně. Žádný efekt gabapentinoidů na intenzitu pooperační bolesti nebyl zjištěn po 72 hodinách, dále nebyl zaznamenán vliv gabapentinoidů na intenzitu subakutní a chronické bolesti. Podávání gabapentinoidů bylo spojeno s nižším výskytem rizika pooperační nauzey a zvracení, ale s vyšším rizikem závratí a poruch vizu.

Tyto závěry nepodporují rutinní podávání gabapentinu nebo pregabalínu v rámci léčby pooperační akutní bolesti u dospělých pacientů.

Dle kanadských autorů není třeba provádět další studie stran perioperačního podávání gabapentinoidů [4].

I když v současnosti celosvětově již přestalo být nasazování gabapentinoidů před operačním výkonem doporučováno, otázkou jsou pacienti na chronické medikaci gabapentinoidy. Jedná se však o pacienty, kteří dříve tolerovali nasazení této léčby a přináší jim benefit. Jejich denní dávka může být i poměrně vysoká a musí se na ni brát zřetel při léčbě opioidy. Současné podávání gabapentinoidů s opioidy totiž vede k prohloubení deprese CNS. V den operačního výkonu a první pooperační den by měly být gabapentiny raději vysazeny. Tento postup je rozumně zdůvodnitelný.

Multivariabilní analýza detekovala významné interakce mezi chronickým a pooperačním podáváním gabapentinoidů, kde bylo pokračování chronické gabapentinoidní medikace v rámci pooperačního období spojené se zvýšenou četností podání naloxonu. Pacienti, kteří obdrželi naloxon, byli po operaci déle hospitalizováni a byl u nich zaznamenán vyšší výskyt pooperačního deliria. Pacienti s touto chronickou a pooperační gabapentinoidní medikací by měli mít také zajištěnou kvalitní dlouhodobější monitoraci po operačním výkonu [5]. Gabapentiny jsou naopak využitelné v případech opioidy navozené hyperalgie.

Gabapentiny a renální funkce

U pacientů s poškozením renálních funkcí a u hemodialyzovaných pacientů je nutná úprava dávkování gabapentinoidů. Gabapentiny se v organismu nemetabolizují, vylučují se ledvinami v nezměněné podobě, poločas vylučování je 5–7 hodin.

Problémem může být i to, že mnozí pacienti před operačním výkonem na dlouhodobé léčbě gabapentinoidy jsou v chronickém renálním selhání. Často se při nasazení gabapentinoidů do chronické medikace nebere zřetel na stav jejich renálních funkcí. Pacienti s chronickým renálním selháním na vyšších dávkách gabapentinoidů jsou v riziku toxicity těchto léků. Jejich dávka gabapentinu by neměla překročit 900 mg denně. V literatuře jsou dokonce popsány kazuistiky pacientů, u kterých nasazení gabapentinoidů navodilo akutní renální selhání, po jejich vysazení došlo k úpravě renálních funkcí. V perioperačním období je častým jevem zhoršování renálních funkcí, např. v souvislosti s operací suparenálního aneurysmatu břišní aorty. Tento problém může být závažný u pacientů na chronické vyšší medikaci gabapentinoidy. Obecně je sice doporučováno pomalé snižování dávek gabapentinoidů. Pokud se však jedná o pacienta s akutním renálním selháním či akutní pankreatitidou, je zapotřebí ihned zvážit vysazení léčby [6].

Gabapentiny a kardiovaskulární systém

Gabapentiny působí také na kardiovaskulární systém. Je to hlavně pregabalin, který indukuje periferní edémy a může způsobit exacerbaci srdečního selhání. Co se týče QTc intervalu, vlastní efekt pregabalínu na jeho prodloužení je minimální. Avšak pregabalin přispívá k prodloužení QTc intervalu v kombinaci s léky, které QTc interval prodloužují. Jedná se zatím o jednotlivé kazuistiky a observační studie [7].

Dříve se mezi málo četné nežádoucí účinky uváděly palpitace, v současnosti se již popisuje zvýšená incidence fibrilace síní po nasazení gabapentinu či pregabalínu. S tím souvisí i to, že nasazení

gabapentinoidy je spojeno se zvýšeným nárůstem iniciace antitrombotické a antiarytmické léčby, která je spojena s novou diagnózou fibrilace síní [8].

I když gabapentinoidy mají řadu výrazných nežádoucích účinků, jsou v rámci chronické léčby, a to především neuropatické bolesti, v současné době nenahraditelné. Výjimečně je nutné u některých pacientů tuto chronickou léčbu vzhledem k nežádoucím účinkům zastavit, naprostá většina pacientů má však zájem v trvalé léčbě pokračovat. Rozličných nežádoucích účinků je však tolik, že je bohužel lékaři po nasazení léčby ani příliš nezkoumají. Asi nejdůležitější je, že při navyšování denních dávek gabapentinoidy je třeba brát zřetel na kardiální a renální funkce pacientů. Při příznacích akutní pankreatitidy je lepší je raději vysadit.

Gabapentinoidy jako léky navozující úmrtí

Objevují se data o tom, že dlouhodobé podávání gabapentinoidy současně s jinými léky se může podílet i na případech úmrtí navozené léky. Jedná se převážně o kombinace gabapentinoidy s opioidy a benzodiazepiny. Tyto kombinace jsou běžné u pacientů s chronickou bolestí, kteří jsou potenciálně ve vysokém riziku předávkování a závislosti. Jedná se často o sociálně deprivované ženy [9]. Vyskytují se i případy nelegálního zneužívání kombinací těchto tří skupin léků [10]. V rámci epidemie COVID-19 se zákonitě ukazuje, že těžší průběh onemocnění mají polymorbidní pacienti s polypragmazií. Součástí polypragmzie bývají často i gabapentinoidy.

Závěr

V současné době je celosvětově zákonitý ústup od nasazení gabapentinoidy v perioperačním období, a to díky kvalitním studiím z rozvinutých zemí s dlouholetou tradicí výzkumu [11]. Pokud jsou pacienti nastaveni na dlouhodobé podávání gabapentinoidy a dalších analgetik

v předoperačním období, může být plán pro řešení pooperační bolesti komplikovanější. Chronicky podávané gabapentinoidy se mohou v perioperačním období ponechat, zpravidla se však vysazují v den operace a první pooperační den. Proto by bylo vhodné již při předanestetickém vyšetření na tuto skutečnost pacienta, ale i operátora, upozornit.

Ošetřující lékaři v rámci chirurgických oborů totiž nevěnují gabapentinoidům v perioperačním období dostatek pozornosti. V rámci pooperačního období se může vyskytnout řada dalších faktorů, které narušují renální a kardiální funkce pacienta. Ve sporných případech stran podávání gabapentinoidy v perioperačním období existuje nyní možnost konzultovat i klinického farmakologa.

Základním kamenem v léčbě pooperační bolesti zůstávají opioidy, které ale ve vyšších dávkách mají řadu nežádoucích účinků. Mnohočetné kombinace léků s analgetickým potenciálem a s jejich nežádoucími účinky v rámci pooperační multimodální analgezie nejsou vždy plně prozkoumány. Pro rizikové pacienty mohou být tyto kombinace i nebezpečné. Zhodnotit multimodální analgezi je komplikované, protože různé léky jsou podávány v rozličných kombinacích a v různých dávkách. Benefitem pro pacienty naopak může být jednoduchá pooperační analgezie. Další zásadou je dodržovat v léčbě pooperační bolesti individuální přístup [12]. V rámci kombinované léčby pooperační bolesti se v současné době na mnoha pracovištích zvýšeně preferují techniky regionální analgezie.

V budoucnu je třeba v rámci oboru anesteziologie zabránit včas tomu, aby se nekontrolovaně šířila světem bezmezná důvěra v lékovou skupinu, u které nebyl kvalitně zhodnocen benefit a nežádoucí účinky. Závěrem musíme ocenit činnost FDA, vládní agentury Spojených států amerických, která vydala závažné varování stran podávání gabapentinoidy [13, 14]. V Evropě to byla Francouzská společnost anesteziologie a intenzivní medicíny, která již v roce 2019 vydala doporučení nepoužívat rutinně gabapentinoidy v léčbě pooperační bolesti [15].

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní, nebyla nikde publikována a nebyla zaslána k recenznímu řízení do jiného média. Práce nebyla prezentována ani formou posteru či konference. Jedna její malá část se objevila v časopise Anesteziologie a intenzivní medicína 4/2020 pod názvem Perioperační použití gabapentinoidy v léčbě akutní pooperační bolesti – systematický přehled a metaanalýza v Zajímavostech z literatury. Na základě této skutečnosti byla první autorka požádána o vypracování přehledového článku. **Střet zájmů:** Autorky prohlašují, že v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů. **Podíl autorů:** Obě autorky rukopis četly a souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. První autorka G. O. má na vytvoření článku vyšší podíl než druhá autorka Z. J. **Financování:** Vznik článku není spojen s žádnou finanční podporou.

LITERATURA

1. Kharasch ED, Clark JD, Kheterpal S. Perioperative Gabapentinoids: Deflating the Bubble. *Anesthesiology* 2020; 133(2): 251–254. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003394>
2. EMA: List of the Names, Pharmaceutical Forms, Strengths of the Medicinal Products, Route of Administration, Marketing Authorisation Holders in the Member States 2006 [online]. [2020-06-14]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Neurontin_30/WC500009308.pdf.
3. EMA: Summary of Product Characteristics: Lyrica 2009 [online]. [2020-06-14]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf.
4. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinard AM, et al., the Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials (PACT) Group. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2020; 133(8): 265–279. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003428>.
5. Deljou A, Hedrick SJ, Portner ER, Schroeder DR, Hooten WM, Sprung J, et al. Pattern of perioperative gabapentinoid use and risk for postoperative naloxone administration. *British Journal of Anaesthesia* 2018; 120(4): 798–806. doi: [org/10.1016/j.bja.2017.11.113](https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.11.113).
6. Torregrosa-de Juan E, Olague-Díaz P, Royo-Maicas P, Fernández-Nájera E, García-Maset R. Acute renal failure due to gabapentin. A case report and literature review. *Nefrología* 2012; 32(1): 130–131. doi: [10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11087](https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2011.Nov.11087).
7. Buckley LF, Alsarraf E. Cardiovascular Safety of Gabapentinoids. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports* 2019; 7: 48–52.
8. Landaluce LO, Carbonell P, Asensio C, Escoda N, Lopez P, Laporte JR. Gabapentin and Pregabalin and Risk of Atrial Fibrillation in the Elderly: A Population-Based Cohort Study in an Electronic Prescription Database. *Drug Safety* 2018; 41(12): 1325–1331. doi: [10.1007/s40264-018-0695-6](https://doi.org/10.1007/s40264-018-0695-6).
9. Torrance N, Veluchamy A, Zhou Y, Fletcher EH, Moir E, Hebert HL, et al. Trends in gabapentinoid prescribing, co-prescribing of opioids and benzodiazepines, and associated deaths in Scotland. *British Journal of Anaesthesia* 2020; 125(2): 159–167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.017>.
10. Grosshans M, Lemenager T, Vollmert CH, Kaemmerer N, Schreiner R, Mutschler J, et al. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2013; 69: 2021–2025.

11. Desai K, Carroll I, Asch S, Hernandez-Boussard T, Ioannidis J. Extremely large outlier treatment effects may be a footprint of bias in trials from less developed countries: randomized trials of gabapentinoids. *Journal of Clinical Epidemiology* 2019; 106: 80–87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.10.012>
12. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *European Journal of Anaesthesiology* 2016; 33(3): 160–171. doi: 10.1097/EJA.0000000000000366.
13. FDA in Brief: FDA requires new warnings for gabapentinoids about risk of respiratory depression. [on-line]. [2020-04-20]. Dostupné z: www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-requires-new-warnings-gabapentinoids-about-risk-respiratory-depression.
14. FDA warns about serious breathing problems with seizures and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). [on-line]. [2020-04-20]. Dostupné z: www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin.
15. Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaest Crit Care Pain Med* 2019; 38: 405–411.