

Miejsce pregabaliny i gabapentyny w leczeniu chorych z bólem neuropatycznym

The role of pregabalin and gabapentin in patients with neuropathic pain

Magdalena Kocot-Kępska¹, Magdalena Mańka-Matłok²

¹Zakład Badania i Leczenia Bólu, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

²Poradnia Leczenia Bólu Przewlekłego, Tychy, Polska

STRESZCZENIE: Skuteczne i bezpieczne leczenie chorych z bólem neuropatycznym (BN), mimo pojawiających się nowych badań klinicznych, nadal stanowi wyzwanie dla lekarzy klinicystów. Przegląd danych epidemiologicznych z całego świata sugeruje chorobowość BN na poziomie 6,9–10% w całej populacji, częściej u kobiet i starszych osób [57, 59]. Występowanie przewlekłego BN wiąże się z obniżeniem jakości życia pacjentów. W tej grupie chorych częściej występują zaburzenia lękowe, depresyjne, jak również zaburzenia snu [27]. Stąd temat leczenia pacjentów z BN jest problemem ważkim i wymagającym dalszych badań. Celem artykułu jest przedstawienie aktualnej wiedzy na temat pregabaliny i gabapentyny, ich mechanizmów działania, skuteczności u chorych z BN, potencjalnego ryzyka działań niepożądanych i ryzyka nieprawidłowego stosowania, a także wskazanie ich miejsca w standardach leczenia bólu neuropatycznego w świetle aktualnych badań klinicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: ból neuropatyczny, ból przewlekły, gabapentyna, leczenie bólu, pregabalina

ABSTRACT: Effective and safe treatment of patients with neuropathic pain (NP), despite the emergence of new clinical trials, remains a challenge for clinicians. A review of epidemiological data from around the world suggests the prevalence of NP at the level of 6.9–10% in the entire population, more often in women and in the elderly [57, 59]. Chronic NP is associated with a reduced quality of life of patients. In this group of patients, anxiety, and depressive disorders as well as sleep disorders are more common [27]. Hence, effective management of patients with NP is an important problem that requires further research. The aim of the article is to present the current knowledge about pregabalin and gabapentin, their mechanisms of action, effectiveness in patients with NP, the potential risk of side effects and the risk of inappropriate use, as well as to indicate their place in the standards of neuropathic pain treatment in the light of current clinical trials.

KEYWORDS: chronic pain, gabapentin, neuropathic pain, pain management, pregabalin

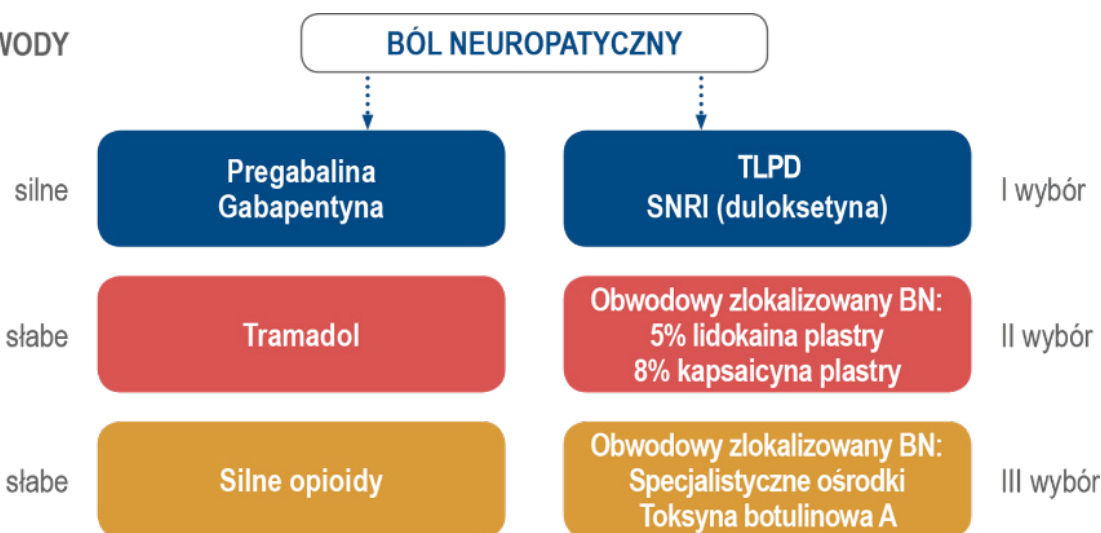
DEFINICJA I MECHANIZM POWSTAWANIA BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Zgodnie z definicją IASP, ból neuropatyczny (BN) to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą somatosensorycznej części układu nerwowego (UN) [58]. To rodzaj bólu patologicznego, który jest oporny na proste analgetyki nieopioidowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ, paracetamol, metamizol), zwykle ma przewlekły charakter. Cukrzyca i przebyty półpasiec stanowią jego najczęstszą przyczynę [57, 58, 59].

Uszkodzenie UN może dotyczyć zarówno jego ośrodkowej, jak i obwodowej części [4, 5].

Najczęstsze zespoły obwodowego BN to: neuralgia popółpaścowa (*Postherpetic neuralgia*, PHN), bolesna neuropatia cukrzycowa (*Painful diabetic neuropathy*, PDN), neuralgia trójdzielna (NT), przetrwały ból pooperacyjny/pourazowy, neuropatia w przebiegu zakażenia HIV, neuropatia w przebiegu choroby nowotworowej i jej leczenia, ból po amputacji (fantomowy, ból kikuta). Najczęstsze zespoły ośrodkowego BN to: ból po urazie lub udarze mózgu,

DOWODY



Ryc. 1. Algorytm farmakoterapii chorych z BN, opracowany przez ekspertów NeuPSIG IASP i opublikowany w 2015 roku [3, 24].

ból po urazie rdzenia kręgowego, ból w chorobie Parkinsona, ból w stwardnieniu rozsianym, syringomielia.

Ból charakteryzujący się stałym i wyraźnie odgraniczonym obszarem (lub obszarami) maksymalnego bólu, występujący wraz z nieprawidłową wrażliwością skóry lub/i z samoistnymi objawami typowymi dla bólu neuropatycznego, jak na przykład ból piekący, to obwodowy, zlokalizowany ból neuropatyczny, który stanowi około 60% wszystkich zespołów BN u ludzi [40]. Typowym przykładem tego rodzaju BN jest neuralgia popółpaścowa (lokalizacja bólu w zakresie dermatomu) lub bolesna neuropatia cukrzycowa (ból zlokalizowany w obszarze rękawiczek i skarpetek).

Mechanizm powstawania BN u ludzi jest złożony i nie do końca poznany. Jego rozwój zależy od procesów neuroplastyczności nieadaptacyjnej w zakresie obwodowego, ośrodkowego i/lub autonomicznego UN. Są one uruchamiane w odpowiedzi na bodziec uszkodzający UN. Nie każde uszkodzenie UN powoduje powstanie BN, ponieważ u większości chorych zmiany zachodzące w UN po uszkodzeniu nerwów ulegają wygaszeniu dzięki procesom neuroplastyczności adaptacyjnej. Na obecnym etapie wiedzy nie wiadomo dokładnie, jakie czynniki wpływają na fakt, iż BN rozwija się tylko u niektórych pacjentów w następstwie uszkodzenia UN. Jest to proces wieloczynnikowy, z zaangażowaniem mechanizmów neurobiologicznych (m.in. genetycznych), demograficznych, psychologicznych i socjalnych [15].

Na podstawie wyników badań doświadczalnych można stwierdzić, że prawdopodobne są trzy czynniki składające się na patogenezę bólu neuropatycznego.

Pierwszy dotyczy zmian pobudliwości elektrycznej błon komórkowych (zmniejszenie progu pobudliwości, zwiększenie wrażliwości) i nasilenia transmisji sygnałów wzdłuż uszkodzonych aksonów i zwojów rdzeniowych pierwszego neuronu aferentnego (sensytyzacja obwodowa); drugi zmian pobudliwości neuronów

i transmisji sygnałów na poziomie synaps w rogu tylnym rdzenia kręgowego; a trzeci wyższych pięter ośrodkowego UN (OUN), gdzie dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy aktywnością wstępujących układów torujących i zstępujących układów hamujących, przebudowa (*remodeling*) kory mózgowej, prowadząc wraz ze zjawiskami zachodzącymi na poziomie rdzenia do rozwoju sensytyzacji ośrodkowej [15].

LECZENIE CHORYCH Z BN

Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w farmakoterapii chorych z BN w ostatnich latach, to nadal zadawalający efekt leczenia uzyskujemy u maksymalnie 35–50% chorych. Jest to konsekwencją nie tylko złożonego patomechanizmu powstawania tego rodzaju bólu, ale także czynników związanych z aspektem klinicznym:

- brak prawidłowego rozpoznania BN,
- stosowanie leków o nieudowodnionej skuteczności u chorych z BN,
- brak efektu terapeutycznego z powodu stosowania zbyt niskich dawek leków rekomendowanych u chorych z BN.

Na rycinie 1 przedstawiono algorytm farmakoterapii chorych z BN, opracowany przez ekspertów NeuPSIG IASP i opublikowany w 2015 roku (*Neuropathic Pain Special Interest Group International Association for the Study of Pain*) [3, 24].

Wskaźniki NNT i NNH leków stosowanych w farmakoterapii chorych z BN przedstawiono w tabeli I [3, 24]. Wiarygodność dowodów oceniano, stosując system GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Zgodnie z zaleceniami ekspertów, lekami pierwszego wyboru u chorych z BN różnego pochodzenia (z wyjątkiem neuralgii trójdzielnej) są m.in. leki przeciwpadaczkowe (ligandy VGCC): gabapentyna i pregabalina [3, 20, 24, 42, 53, 54]

Tab. 1. Wskaźniki NNT i NNH leków stosowanych w farmakoterapii chorych z BN [3, 24].

| Lek | NNT dla 50% ulgi w bólu | NNH |
|-----------------------|-------------------------|-----------------|
| TLPD | 3,6 (3,0–4,4) | 13,4 (9,3–24,4) |
| SNRI | 6,4 (5,2–8,4) | 11,8 (9,5–15,2) |
| Gabapentyna | 7,2 (5,9–9,1) | 7,5 (6,1–9,6) |
| Pregabalina | 7,7 (6,5–9,4) | 8,1 (6,5–11) |
| Tramadol | 4,7 (3,6–6,7) | 12,6 (8,4–25,3) |
| Silne opioidy | 4,3 (3,4–5,8) | 11,7 (8,4–19,3) |
| Toksyna botulinowa | 1,9 (1,5–2,4) | BD |
| Kapsaicyna 8% plaster | 10,6 (7,4–18,8) | BD |
| Lidokaina 5% plaster | 4,4 (2,5–17,5) | BD |

NNT (*Number Needed to Treat*) – współczynnik określający, ilu pacjentom należy podawać lek, by u jednego z nich zmniejszyć natężenie bólu o 50% lub 30% przy przedziale ufności 95%. Oznacza to, że im niższa wartość NNT, tym większa skuteczność leku; NNH (*Number Needed to Harm*) – współczynnik określający, ilu pacjentom należy podawać lek, by u jednego z nich wystąpiło istotne klinicznie działanie niepożądane, co oznacza, że im wyższa wartość NNH, tym mniejsza częstotliwość występowania objawów niepożądanych generowanych przez lek; BD – brak danych; TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne; SNRI – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i adrenaliny.

Opublikowane w 2020 roku zalecenia ekspertów francuskich po raz pierwszy dokonały zmiany w algorytmie stosowania leków przeciwpadaczkowych u chorych z BN. Moisset i wsp. [42] zalecają, by w pierwszej linii leczenia stosować gabapentynę, a pregabaliny jako lek drugiej linii, jako alternatywę przy braku skuteczności gabapentyny. Autorzy opierają się na analizie najnowszych badań klinicznych, prowadzonych głównie u chorych z obwodowym BN (PBN). W badaniach tych obserwowano niewielki pozytywny efekt pregabaliny, ale jednocześnie nasilony efekt placebo, co w końcowej analizie spowodowało brak znamienności statystycznej dla efektu pregabaliny. Dlatego eksperci francuscy zgodnie z systemem GRADE uznają dowody na skuteczność pregabaliny w BN za słabe, choć z punktu widzenia praktyki klinicznej dalsze badania i analizy są konieczne, by ocenić i porównać skuteczność gabapentyny i pregabaliny.

CHARAKTERYSTYKA PREGABALINY I GABAPENTYNY-LIGANDÓW VGCC

Pregabalina oraz gabapentyna należą do grupy leków przeciwpadaczkowych, działających na podjednostkę alfa-2-delta białka G kanału wapniowego regulowanego napięciem (*Voltage Gated Calcium Channel*, VGCC) [4, 14, 50]. Strukturalnie leki te przypominają kwas gamma-aminomasłowy (*Gamma-Amino Butyric Acid*, GABA), chociaż nie działają w układzie GABA-ergicznym [14, 60]. W aspekcie molekularnym leki te zmniejszają stężenie jonów wapnia w komórkach OUN oraz nasilają procesy hamowania pre- i postsynaptycznego w OUN.

W modelach eksperymentalnych BN opisywano następujące mechanizmy działania leków wpływających na VGCC [4, 13, 14, 35, 38, 60]:

- hamowanie transportu do błony presynaptycznej białek tworzących VGCC – w modelach BN białka tworzące VGCC syntetyzowane są w nadmiarze w jądrze komórki neuronalnej w odpowiedzi na uszkodzenie nerwu,
- hamowanie recyklingu białek budujących VGCC,
- nie udowodniono bezpośredniego wpływu na napływy jonów wapnia do wnętrza komórek neuronalnych,
- wpływ na błonowe transportery glutaminianów i stymulowanie astrocytów do wchłaniania zwrotnego aminokwasów pobudzających,
- wpływ na ekspresję pre- i postsynaptycznych receptorów NMDA, kluczowych dla rozwoju sensytyzacji ośrodkowej,
- aktywacja kanałów potasowych, co powoduje hiperpolaryzację neuronów,
- zahamowanie tworzenia nowych połączeń synaptycznych,
- aktywacja noradrenergicznego zstępującego układu antynocycyptycznego na poziomie OUN (miejsce sinawe) i zwiększenie uwalniania noradrenaliny na poziomie rogów tylnych rdzenia kręgowego (RT RK),
- zahamowanie torującego układu serotoninowego,
- zmniejszenie ekspresji cyklooksygenaz i syntezy cytochin prozapalnych.

Efektom tych złożonych mechanizmów jest zmniejszenie uwalniania neuroprzekaźników probólowych z pęcherzyków cytoplazmatycznych do szczeliny synaptycznej, zmniejszenie ich stężenia w szczeliny synaptycznej, zmniejszenie pobudliwości i nadwrażliwości neuronów rdzeniowych i na poziomie ponadrdzeniowym. Aktywacja noradrenergicznego zstępującego układu antynocycyptycznego, zahamowanie torującego układu serotoninowego oraz zmniejszenie uwalniania mediatorów stanu zapalnego może tłumaczyć natychmiastowy efekt gabapentyny i pregabaliny w modelach bólu ostrego [4, 14].

Wpływ gabapentyny i pregabaliny na VGCC, zlokalizowane na poziomie rdzenia u ludzi, nie został potwierdzony. W modelach ostrego bólu eksperymentalnego u ludzi gabapentyna zmniejszała obszar hiperalgezji i alodynii, ale nie wskazano, jaki dokładnie mechanizm odpowiada za ten efekt [14]. Co więcej, dokanałowe podanie gabapentyny nie powodowało efektu przeciwbólowego u pacjentów z BN, co może przemawiać raczej za ponadrdzeniowym ośrodkowym mechanizmem przeciwbólowym u ludzi [48].

Stosowanie pregabaliny i gabapentyny może aktywować na poziomie mózgowia zstępujący układ noradrenergiczny i tym samym zwiększać stężenie noradrenaliny w płynie mózgowo-rdzeniowym, co udowodniono u chorych z przewlekłym bólem mięśniowo-szkieletowym [30]. Z pewnością leki wpływające na VGCC u ludzi zmniejszają stopień sensytyzacji ośrodkowej i tym samym nasilenie bólu, hiperalgezji i alodynii u chorych z BN.

Tab. II. Różnice farmakologiczne pomiędzy gabapentyną a pregabalina, istotne w codziennej praktyce klinicznej [8, 14, 17, 62].

| | gabapentyna | pregabalina |
|---|--|--|
| Wchłanianie z przewodu pokarmowego Czas do C _{max} | 3–4 godz. | 1 godz. |
| Sposób wchłaniania z przewodu pokarmowego | LAT1 | LAT |
| Stopień wchłaniania z przewodu pokarmowego | 3-krotnie mniejsza niż PGB | 3-krotnie większa niż GBP |
| Biodostępność | 80–33% | >90% |
| Farmakokinetyka | nieliniowa | liniowa |
| Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym po podaniu doustnym jednorazowej dawki | 9–14% | 1–30% |
| Przenikanie do mleka kobiecego | podlega | prawdopodobnie podlega |
| Specyficzność wiązania z podj. α-2-δ VGCC | niższe | wyższe |
| Wiązanie z białkami osocza | nie podlega | nie podlega |
| % leku ulegający metabolizmowi w wątrobie | <1% | <1% |
| okres półtrwania | 5–7 godz. | 6,3 godz. |
| NNT w BN | 7,2 | 7,7 |
| NNH w BN | 7,5 (6,1–9,6) | 8,1 (6,5–11) |
| Interakcje lekowe | Morfina – zwiększenie osoczowego stężenia gabapentyny | Opioidy – wzrost ryzyka nasilenia objawów z przewodu pokarmowego (PP) |
| | Leki nasenne – nasilenie ataksji i senności | |
| | Antacida – zmniejszenie wchłaniania gabapentyny z PP | Lorazepam – nasilenie działania sedatywnego |
| | Opioidy – potencjalnie addytywny depresyjny wpływ na OUN, ryzyko przedawkowania, nasilonej sedacji, depresji oddechowej | |
| | Leki przeciwdepresyjne – objawy z OUN, zawroty głowy, senność, splątanie, zaburzenia koncentracji Starsi – sedacja, zaburzenia poznawcze i koordynacji ruchowej | |
| | Uwaga na jednoczesne używanie alkoholu – może nasilać objawy z OUN | |
| Rejestracja u chorych z BN | Obwodowy BN | Obwodowy BN |
| | | Ośrodkowy BN |

LAT – *L-amino acid transporters*; PGB – pregabalina; GBP – gabapentyna; NNT – *number needed to treat*; NNH – *number needed to harm*; VGCC – *voltage gated calcium channel*; OUN – ośrodkowy układ nerwowy.

FARMAKOKINETYKA PREGABALINY I GABAPENTYNY

Mimo wielu podobieństw farmakokinetyka obu leków różni się w praktyce klinicznej. Proces wchłaniania obu leków z przewodu pokarmowego odbywa się przez system białek błonowych tzw. transporterów LAT (*L-amino acid transporters*, LATs). W badaniach przedklinicznych wykazano, że gabapentyna jest transportowana głównie przez LAT1, który to system transportowania może ulec wysyceniu i absorpcja leku nie wzrasta pomimo zwiększania jego dawki. Pregabalina prawdopodobnie ma dodatkową, osobną ścieżkę wchłaniania nieulegającą wysyceniu, pozwalającą na nieograniczone wchłanianie ze światła

jelita do krwioobiegu. Stąd wchłanianie pregabaliny jest w przybliżeniu trzykrotnie większe niż gabapentyny [8, 55]. Ze względu na różnice w transporcie błonowym, pregabalina, w przeciwieństwie do gabapentyny, charakteryzuje się liniowym profilem farmakokinetycznym. Wraz ze zwiększaniem dawki pregabaliny wzrasta jej biodostępność.

W przypadku gabapentyny wraz ze zwiększaniem dawki leku zmniejsza się jego biodostępność (biodostępność 80% dla dawki 300 mg, 33% dla dawki 3600 mg), dlatego w badaniach klinicznych u chorych z BN nie obserwowano znamiennej poprawy skuteczności gabapentyny w dawkach powyżej 1800 mg/dobę [17, 62].

Wpływ na biodostępność w przypadku gabapentyny może mieć potencjalnie każda substancja, która spowalnia motorykę jelita

cienkiego. Nie jest to potwierdzone badaniami klinicznymi, ale można tak wnioskować na podstawie badania Eckhardt i wsp. [21], gdzie w grupie zdrowych ochotników wykazano, że biodostępność gabapentyny wzrosła o 50% po podaniu jej razem z doustną morfina. Pregabalina, ze względu na ponad 90% biodostępność, nie będzie podlegała tym interakcjom [8]. Pokarm nie wpływa na stopień i czas wchłaniania żadnego z leków. Badania na zwierzętach wskazują, że dystrybucja obu leków w organizmie jest zbliżona. Obie substancje nie wiążą się z białkami osocza, więc nie wchodzi w interakcje z lekami, które się z nimi łączą [8].

Obydwa leki nie są metabolizowane w wątrobie przy udziale CYP450. Wpływ chorób wątroby na farmakokinetykę obu leków nie był badany. Jednak badania przedkliniczne na zwierzętach pozwalają sądzić, że farmakokinetyka obu leków nie powinna ulec zmianie, gdyż metabolizmowi w wątrobie podlega mniej niż w 1% dawki [8]. Okres półtrwania leków jest zbliżony, tak jak i czas osiągnięcia stanu równowagi, który wynosi od 24 do 48 godzin [8]. Obydwa leki są wydalane przez nerki, więc pacjenci z zaburzeniami czynności nerek wymagają dostosowania dawki do klirensu kreatyniny. Jest to praktycznie jedyna droga eliminacji obu leków z organizmu [8].

W badaniach przedklinicznych u zwierząt laboratoryjnych wykazano obecność gabapentyny i pregabaliny w mleku samic. U ludzi potwierdzono obecność gabapentyny w mleku kobiecym, w stężeniu zbliżonym do poziomu w osoczu. Pomimo braku badań klinicznych dotyczących pregabaliny, należy się spodziewać, że lek przenika do mleka matek karmiących [45, 56].

W tabeli II przedstawiono różnice farmakologiczne pomiędzy gabapentyną a pregabalina, istotne w codziennej praktyce klinicznej [8, 14, 17, 62].

DAWKOWANIE LIGANDÓW VGCC W PRAKTYCE KLINICZNEJ

W praktyce klinicznej zaleca się, by u chorych z BN leczenie gabapentyną lub pregabalina zaczynać od małych dawek i stopniowo je zwiększać, tzn. miareczkować do dawek skutecznych lub/i tolerowanych.

Gabapentynę stosuje się w dawce początkowej 300 mg na noc jednorazowo, a następnie 300 mg trzy razy na dobę. Zwiększanie dawki powinno się odbywać o 300 mg co 3–7 dni do dawki skutecznej lub/i tolerowanej. U chorych z niewydolnością nerek i u osób starszych dawka powinna być zmniejszona i wydłużone odstępy pomiędzy dawkami leku. Maksymalna dawka leku u dorosłych to 3600 mg/d [11]. U pacjentów w wieku podeszłym leczenie gabapentyną rozpoczynamy od dawki 100–300 mg 3 x dziennie, powoli zwiększamy o 100 mg co 7 dni, a zwykle dawka skuteczna to 900–1200 mg/dobę [37].

Z kolei pregabalina zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zaleca się w dawce 150 mg na dobę (3x50 mg lub 2x75 mg). W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta i tolerancji

leczenia, po 3–7 dniach dawkę można zwiększyć do 300 mg na dobę, a następnie w zależności od potrzeby, po kolejnych 7 dniach do maksymalnej dawki 600 mg na dobę [12]. Zalecenia polskich ekspertów sugerują, by zaczynać leczenie u chorych z BN od mniejszych dawek 25–75 mg jednorazowo, a następnie należy powoli zwiększać dawkę o 75 mg co 3–7 dni do dawki skutecznej lub/i tolerowanej [53]. U chorych z niewydolnością nerek dawka powinna być zmniejszona. Maksymalna dawka pregabaliny u dorosłych to 600 mg/d [12]. W praktyce klinicznej pregabalina była dostępna jedynie w formie kapsułek, ale obecnie pojawiła się również forma tabletkowa leku [12].

Najbardziej efektywnymi dawkami pregabaliny w leczeniu dorosłych z BN są dawki 300–600 mg/d. Dawkowanie pregabaliny u pacjentów w wieku podeszłym odbywa się zgodnie z ustalonym schematem dla osób dorosłych, ale wydłuża się okres miareczkowania. Zwykle skuteczna dawka dobową u osób starszych jest na poziomie 150–300 mg [29].

W badaniach klinicznych u chorych z BN efekt działania gabapentyny i pregabaliny (zmniejszenie nasilenia bólu o 1 punkt w 11 stopniowej skali numerycznej NRS) obserwowano po około tygodniu stosowania leków [39]. Dla oceny skuteczności leków eksperci zalecają stosowanie maksymalnych tolerowanych dawek przez minimum 4 tygodnie dla pregabaliny i 3 do 8 tygodni dla gabapentyny [20].

Zgodnie z wynikami przeglądów Cochrane u pacjentów z PHN, efekt terapeutyczny może być widoczny nawet po 20–40 dniach stosowania leków, przy czym wczesny efekt terapeutyczny w postaci 30% ulgi w bólu był czynnikiem prognostycznym dobrej skuteczności leków po 10 tygodniach leczenia. Natomiast zmniejszenie bólu o mniej niż 10% po 5 tygodniach leczenia pregabalina lub gabapentyną było predyktorem braku skuteczności leków po 10 tygodniach [17, 62]. Leki te u pacjentów z BN zamiennie poprawiają również jakość snu i mają działanie przeciwłękowe (pregabalina) [17, 62]. W razie braku skuteczności lub nietolerancji leki należy odstawić stopniowo w ciągu 1 tygodnia.

Częstym problemem obserwowanym w praktyce klinicznej jest stosowanie zbyt niskich dawek terapeutycznych ligandów VGCC u chorych z BN. W badaniach obserwacyjnych wykazano, że tylko 14% chorych z PHN stosowało dawkę terapeutyczną gabapentyny 1800 mg/d, a tylko 27% stosowało dawkę pregabaliny > 300 mg/d [33]. Zjawisko to może przyczyniać się do mniejszej skuteczności leków i dłuższego czasu do uzyskania efektu klinicznego niż wynika to z badań klinicznych i wskaźników NNT.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LIGANDÓW VGCC

Gabapentyna i pregabalina to leki stosunkowo bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów.

W praktyce klinicznej najczęściej występującymi objawami niepożądanymi są senność i zawroty głowy. Pojawiają się one

najczęściej w pierwszym tygodniu stosowania leków i sukcesywnie zmniejszają się w czasie. Są zależne od dawki leków, dlatego też optymalną dawkę leku należy miareczkować [1], szczególnie w populacji osób starszych. Objawy niepożądane takie jak przyrost masy ciała mogą pojawić się po około 6 tygodniach stosowania pregabaliny. Warto pamiętać, że w praktyce klinicznej spotykamy się również z zaburzeniami funkcji seksualnych w pierwszych tygodniach stosowania pregabaliny. Mogą one dotyczyć nawet 40% pacjentów. Ustupują po odstawieniu leku, ale mogą wystąpić niezależnie od stosowanej dawki [1].

W analizie Cochrane badań klinicznych prowadzonych u chorych z BN leczonych gabapentyną ryzyko poważnych zdarzeń niepożądanych (*serious adverse event*, SAE) było podobne jak dla grupy placebo. Zaprzeszanie leczenia z powodu objawów niepożądanych obserwowano u 11% chorych stosujących gabapentynę w porównaniu do 8,2% stosujących placebo. Najczęściej pacjenci zgłaszali: zawroty głowy (19% uczestników), senność (14%), obrzęki obwodowe (7%) i ataksję/zaburzenia chodu (14%). Współczynnik NNH dla wystąpienia przynajmniej jednego objawu niepożądanego obliczono na 7,5 (6,1–9,6). Tylko około 2% pacjentów zaprzestało leczenia gabapentyną z powodu braku skuteczności leku [62].

Z kolei pregabalina w analizie Cochrane stosowana w dawce 600 mg/dobę ma współczynnik NNH 8,1 (6,5–11). Ryzyko wystąpienia minimum jednego działania niepożądanego wynosiło 69% i było nieznacznie większe niż ryzyko w grupie placebo, które było na poziomie 57%. Najczęściej występujące objawy niepożądane to senność (15%) i zawroty głowy (13%) [17].

W praktyce klinicznej w przypadku braku skuteczności i/lub wystąpieniu objawów niepożądanych po jednym z leków można przejść na inny lek z tej grupy. Przyjmuje się, że w przypadku zamiany z gabapentyny na pregabalinę stosuje się przelicznik 6:1 [51].

WSKAZANIA REJESTRACYJNE LIGANDÓW VGCC W POLSCE

Gabapentyna: Padaczka. Leczenie wspomagające napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez, u dorosłych oraz u dzieci powyżej 6. r.ż. oraz w monoterapii napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez nich u osób po 12. r.ż. leczenie bólu neuropatycznego ze szczególnym uwzględnieniem neuralgii popółpaścowej oraz obwodowej polineuropatii cukrzycowej.

Refundacja gabapentyny w Polsce: padaczka oporna na leczenie, ból neuropatyczny u chorych z rozpoznaniem choroby nowotworowej [11].

Pregabalina: Padaczka. Leczenie wspomagające napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez, u dorosłych. Leczenie bólu neuropatycznego pochodzenia obwodowego i ośrodkowego oraz uogólnione zaburzenia lękowe u dorosłych.

Refundacja pregabaliny w Polsce: leczenie bólu neuropatycznego spowodowanego procesem nowotworowym [12].

PRZEGLĄD BADAŃ KLINICZNYCH DOTYCZĄCYCH PREGABALINY I GABAPENTYNY U CHORYCH W RÓŻNYCH ZESPOŁACH BÓLU NEUROPATYCZNEGO

W przytoczonych badaniach przedstawiono następujące wskaźniki:

- NNT (*Number Needed to Treat*) – współczynnik określający, ilu pacjentom należy podawać lek, by u jednego z nich zmniejszyć natężenie bólu o 50% lub 30% przy przedziale ufności 95%. Oznacza to, że im niższa wartość NNT, tym większa skuteczność leku.
- NNTB (*Number Needed to Treat to benefit*) – wskaźnik jest używany w odniesieniu do korzystnych rezultatów terapii.
- PGIC (*Patient Global Impression of Change*) – skala ogólnego wrażenia zmiany w ocenie pacjenta.

Najwięcej badań i najlepiej udokumentowaną skuteczność gabapentyny i pregabaliny wykazano u chorych z neuralgią po półpaści i bolesną polineuropatią cukrzycową. W innych zespołach bólu neuropatycznego dowody na skuteczność leków są ograniczone. Ogólnie współczynnik NNT odnoszący się do skuteczności gabapentyny w różnych zespołach BN u ludzi wynosi 7,2, a dla pregabaliny 7,7 [24].

NEURALGIA PO PÓŁPAŚCI (PHN)

Gabapentyna

W metaanalizie 11 randomizowanych badań klinicznych (*randomized controlled trial*, RCT) (n = 2376 pacjentów) wykazano, że gabapentyna znamiennej lepiej w porównaniu z placebo zmniejszała średnie nasilenie bólu u chorych z PHN. Prawie dwukrotnie więcej pacjentów uzyskiwało przynajmniej 50% ulgę w bólu w porównaniu z placebo. Gabapentyna znamienne poprawiała także jakość życia, snu i nastrojów u chorych z PHN [66].

W analizie Cochrane [62] oceniano 8 RCT (n = 2260 pacjentów) dotyczących leczenia różnych zespołów BN. Wykazano, że 32% pacjentów po zastosowaniu gabapentyny w dawce > 1200 mg/dobę odczuło 50% ulgę w bólu w porównaniu do 17% pacjentów w grupie placebo, natomiast 46% pacjentów odczuło 30% ulgę. Na podstawie tych danych obliczono współczynniki NNT dla 50% ulgi w bólu w przebiegu PHN – 6,7 (5,4–8,7) oraz dla 30% ulgi w bólu – 4,8 (4,1–6,0).

Pregabalina

W analizie Cochrane [17] oceniano 7 RCT (n = 1302 pacjentów). Wykazano, że 32% pacjentów z PHN po zastosowaniu pregabaliny w dawce 300 mg/dobę odczuło 50% ulgę w bólu w porównaniu do 13% pacjentów w grupie placebo, natomiast 50% pacjentów odczuło ulgę na poziomie 30%. Współczynniki NNTB przy 95% przedziale ufności wynosiły 3,9 (3,0–5,6) dla 30% ulgi w bólu i 5,1 (3,9–7,4) dla 50% ulgi w bólu. Na podstawie analizy

dostępnych badań klinicznych można uznać, że obydwa leki mogą być porównywalnie skuteczne u chorych z PHN [20, 24, 53, 54].

BOLESNA NEUROPATIA CUKRZYCOWA (PDN)

Gabapentyna

Wysoką skuteczność gabapentyny w RCT wykazano również u pacjentów z bolesną polineuropatią cukrzycową. Według analizy Cochrane na podstawie 7 RCT (n = 1439 pacjentów), 38% pacjentów odczuło znaczną poprawę (przynajmniej 50% ulga w bólu lub bardzo znaczna poprawa w kwestionariuszu PGIC) stosując gabapentynę w dawce ≥ 1200 mg/dobę. Taką poprawę zanotowano tylko u 12% pacjentów w grupie placebo. Współczynnik NNT dla 50% ulgi w bólu obliczono na 5,9 (4,6–8,3).

Umiarkowaną ulgę w bólu (przynajmniej 30% ulga w bólu lub znaczna/bardzo znaczna poprawa w PGIC) odczuło 52% pacjentów w porównaniu do 37% w grupie placebo. Współczynnik NNT dla 30% ulgi w bólu obliczono na 6,6 (4,9–9,9) [62].

Pregabalina

W analizie Cochrane [17] zebrano 8 RCT (n = 2320 pacjentów). Wykazano, że 31% pacjentów po zastosowaniu pregabaliny w dawce 300 mg/dobę odczuło ulgę na poziomie 50% w porównaniu z 24% pacjentów w grupie placebo, natomiast 47% pacjentów odczuło ulgę na poziomie 30%.

Współczynnik NNTB przy 95% przedziale ufności wynosił 22 (12–20) dla 30% ulgi w bólu i 14 (9,7–26) dla 50% ulgi w bólu. Stawia to skuteczność pregabaliny na nieco niższym poziomie niż gabapentyny, ale oba leki znacząco zmniejszają poziom odczuwanego bólu u pacjentów z PDN i znajdują swoje miejsce w rekomendacjach [20, 24, 53, 54].

MIESZANY LUB NIESKLASYFIKOWANY POURAZOWY BÓL NEUROPATYCZNY

Pregabalina

W analizie Cochrane [17] oceniano 4 RCT (n = 1367 pacjentów), w których stosowano pregabalinę w dawce 600 mg. Obserwowano zmniejszenie bólu o 50% u 34% chorych, a o 30% u 48% badanych. Współczynnik NNTB wynosił odpowiednio 7,2 (5,4–11) dla 50% ulgi w bólu i 8,2 (5,7–15) dla 30% ulgi w bólu.

Gabapentyna

W badaniu otwartym u 21 pacjentek z BN po mastektomii stosowano gabapentynę w dawce 1800 mg/d przez 8 tygodni, uzyskując znamienne zmniejszenie nasilenia bólu i poprawę snu. Zmniejszenie negatywnego wpływu BN na codzienną aktywność było nieznamienne [6].

Z kolei w 1 RCT (n = 120 pacjentów) dotyczącym leczenia chorych z BN pourazowym lub pooperacyjnym [28], włączonym do analizy Cochrane [62], gabapentyna stosowana w dawce 2400 mg/d przez 5 tygodni zmniejszała nasilenie bólu i więcej pacjentów w porównaniu z placebo uzyskało 30% ulgę w bólu. Gabapentyna znamienne też poprawiała sen.

Ze względu na brak wystarczającej ilości RCT nie jest możliwe obliczenie NNT dla gabapentyny w tym wskazaniu klinicznym.

BÓL OŚRODKOWY POU DAROWY

Pregabalina

W analizie Cochrane [17] oceniano 3 RCT (n = 562 pacjentów). Wykazano, że 26% pacjentów po zastosowaniu pregabaliny w dawce 600 mg/dobę odczuło ulgę na poziomie 50% w porównaniu z 15% pacjentów w grupie placebo, natomiast 44% pacjentów odczuło ulgę na poziomie 30%. Współczynniki NNTB wynosił odpowiednio 9,8 (6,0–28) dla 50% ulgi w bólu, i 5,9 (4,1–11) dla 30% ulgi w bólu.

Gabapentyna

Skuteczność gabapentyny w tym wskazaniu oceniano w jednym badaniu obserwacyjnym. U 84 pacjentów z bólem poudarowym uzyskano u prawie 60% pacjentów zmniejszenie bólu z 6,7 w skali NRS do 3,4 po miesiącu stosowania gabapentyny w dawce 600 mg/dobę [31].

Obydwa leki mogą być stosowane u chorych z BN poudarowym, jakkolwiek dowody na skuteczność gabapentyny pochodzą jedynie z badań obserwacyjnych. Ogólnie skuteczność ligandów VGCC w tym wskazaniu jest niższa niż w obwodowym BN [20, 24, 53, 54].

BOLESNA NEUROPATIA W PRZEBIEGU INFEKCJI HIV

Pregabalina

Ten rodzaj bólu został poddany analizie w przeglądzie Cochrane [17]. Oceniano 2 RCT (n = 674 pacjentów). U pacjentów stosujących pregabalinę w dawce 600 mg/d nie odnotowano większej ulgi w bólu niż w grupie placebo, co świadczy o nieskuteczności leku.

Pregabalina/Gabapentyna

W meta-analizie 14 RCT (n = 265) dotyczących stosowania pregabaliny i gabapentyny w tym zespole bólowym nie udało się wykazać lepszej skuteczności przeciwbólowej gabapentyny w dawce 2400 mg/dobę lub pregabaliny w dawce 1200 mg/dobę w porównaniu do placebo [47].

U chorych z BN w przebiegu HIV obydwa leki okazały się nieskuteczne.

BÓL OŚRODKOWY PO URAZIE RDZENIA KRĘGOWEGO

Pregabalina/Gabapentyna

Opracowań naukowych na temat leczenia BN po urazie rdzenia jest niewiele. W przeglądzie systematycznym [16], obejmującym 8 RCT (n = 305), wykazano, że gabapentyna porównywalnie z pregabalina i znamienne zmniejsza nasilenie BN w tej grupie chorych. Pregabalina poprawiała też jakość snu oraz zmniejszała nasilenie lęku i depresji. Profil bezpieczeństwa i skuteczności obydwu badanych leków był podobny.

Zgodnie z zaleceniami ekspertów gabapentyna i pregabalina mogą być lekami pierwszego wyboru w leczeniu BN u chorych po urazie rdzenia [20, 24, 53, 54].

BÓL FANTOMOWY

Gabapentyna

Analizie Cochrane poddano dwa RCT (n = 43 pacjentów) u chorych z bólem fantomowym [62], ale były to badania niskiej jakości. U 54% uczestników jednego z badań przy stosowaniu gabapentyny w maksymalnej dawce dobowej 3600 mg uzyskano poprawę funkcjonowania, satysfakcji z leczenia, choć ulga w bólu nie była znamienna w porównaniu z placebo [52].

W badaniu Bone i wsp. [9] gabapentyna stosowana przez 6 tygodni w maksymalnej tolerowanej dawce lub 2400 mg/d zmniejszała nasilenie bólu, choć nieznacznie w porównaniu z placebo.

Pregabalina

Nie znaleziono RCT dotyczących oceny skuteczności pregabaliny u chorych z bólem fantomowym. Dane na temat skuteczności pregabaliny w tej grupie chorych pochodzą jedynie z pojedynczych opisów przypadków [63].

Zgodnie z dostępnym piśmiennictwem i dowodami naukowymi gabapentyna może być lekiem pierwszego wyboru u chorych z bólem fantomowym, chociaż jakość dowodów jest niska [20, 24, 53, 54].

BÓL NEUROPATYCZNY U CHORYCH NA NOWOTWÓR

Gabapentyna i Pregabalina

W przeglądzie badań [34] dotyczących stosowania ligandów VGCC u pacjentów onkologicznych z BN dokonano krytycznej analizy skuteczności leków w zależności od przyczyny BN: BN spowodowany guzem, BN spowodowany leczeniem nowotworu.

W analizie badań dotyczących chorych z BN spowodowanym guzem wykazano, że w 10 na 13 ocenianych badań ligandy VGCC znamienne zmniejszały nasilenie bólu. W 5 na 6 ocenianych badań potwierdzono skuteczność gabapentyny w monoterapii lub

politerapii, a dla pregabaliny w mono- lub politerapii skuteczność potwierdzono w 6 z 8 ocenianych badań [34]. Natomiast w odniesieniu do BN spowodowanego leczeniem (radio-, chemioterapia, zabieg operacyjny) dane na temat skuteczności ligandów VGCC są niejednoznaczne. W żadnym z 4 ocenianych badań nie potwierdzono znamiennej skuteczności leków, ale badania były niskiej jakości i prowadzone w małych grupach pacjentów. Nadal brakuje dobrej jakości badań oceniających skuteczność ligandów VGCC u chorych z polineuropatią po chemioterapii (*chemotherapy induced polineuropathy*, CIPN). Pojedyncze badania niskiej jakości wskazują na skuteczność gabapentyny i pregabaliny, podobnie dane przedkliniczne na modelu zwierzęcym CIPN. Natomiast wyniki badań klinicznych są sprzeczne i nie można jednoznacznie potwierdzić lub zaprzeczyć skuteczności ligandów VGCC w tej grupie chorych [17, 62]. Zgodnie z zaleceniami ekspertów, z uwagi na skuteczność ligandów VGCC u chorych z innymi zespołami BN, można w praktyce klinicznej stosować je u chorych z CIPN, jakkolwiek wymaga to uważnego miareczkowania i obserwacji chorych [34, 53, 54].

Znacznie bardziej złożona sytuacja dotyczy chorych z bólem kostnym w przebiegu nowotworu. Wiadomo, że w mechanizmie bólu kostnego zaangażowane są komponenty neuropatyczne [65], badania przedkliniczne wskazują na skuteczność gabapentyny w modelu bólu kostnego [18], pojedyncze opisy przypadków także są pozytywne, natomiast wyniki badań klinicznych są sprzeczne [23, 36]. Na obecnym etapie wiedzy raczej nie można więc jednoznacznie potwierdzić skuteczności ligandów VGCC u chorych z bólem kostnym nowotworowym, pomimo ich częstego stosowania w praktyce klinicznej [41].

PRZEWLEKŁA RWA KULSZOWA

Pregabalina/Gabapentyna

W jednym RCT [49] (n = 18) metodą *head to head* oceniono skuteczność pregabaliny i gabapentyny u pacjentów z przewlekłą rwa kulszową. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy. Pierwsza grupa otrzymywała najpierw gabapentynę w dawkach 1200–3600 mg/dobę, a następnie po tygodniowym okresie *wash-out* pregabalina w dawkach 300–600 mg/dobę. W drugiej grupie kolejność podawania leków była odwrotna.

W tym dobrej jakości badaniu, choć prowadzonym na niewielkiej grupie pacjentów, wykazano wysoką skuteczność przeciwbólową obu leków. Nasilenie bólu w skali NRS u chorych uległo zmniejszeniu w nieco większym stopniu u chorych stosujących gabapentynę: pregabalina zmniejszenie punktacji NRS o 0,92, gabapentyna o 1,72. Skuteczność leczenia na podstawie kwestionariusza Oswestry była podobna w obu grupach. Z kolei działania niepożądane były obserwowane rzadziej i w mniejszym nasileniu u pacjentów leczonych gabapentyną.

NEURALGIA TRÓJDZIELNA (NT)

Zgodnie z zaleceniami ekspertów w tym zespole bólowym ligandy VGCC są lekami drugiego wyboru [7]. Zalecenia opracowane

Tab. III. Wartości NNT dla gabapentyny i pregabaliny w różnych dawkach dobowych oraz ich potencjalna skuteczność w różnych zespołach BN.

| Zespół bólowy | Pregabalina | | Gabapentyna | |
|--|--|------------------------------|--|----------------|
| | NNT ulga 30% | NNT ulga 50% | NNT ulga 30% | NNT ulga 50% |
| PHN | 2,7 (600 mg) 3,9 (300 mg) | 3,9 (600 mg) 5,3 (300 mg) | 4,8 (>1200 mg) | 6,7 (>1200 mg) |
| PDN | 9,6 (600 mg) 22 (300 mg) | 7,8 (600 mg) | 6,6 (>1200 mg) | 5,9 (>1200 mg) |
| Mieszany lub niesklasyfikowany pourazowy ból neuropatyczny | 8,2 (600 mg) | 7,2 (600 mg) | (+) pojedyncze badania kliniczne | |
| Ból ośrodkowy poudarowy | 5,9 (600 mg) | 9,8 (600 mg) | (+) pojedyncze badania kliniczne | |
| Bolesna neuropatia w przebiegu HIV | (-) | | (-) | |
| Ból ośrodkowy po urazie rdzenia kręgowego | (+) pojedyncze badania kliniczne | | (+) pojedyncze badania kliniczne | |
| Ból fantomowy | (+) opis przypadku klinicznego | | (+) pojedyncze badania kliniczne | |
| Ból neuropatyczny u chorych na nowotwór | <ul style="list-style-type: none"> • ból spowodowany guzem (+) • CIPN (±) • ból kostny (-) dane z badań obserwacyjnych lub pojedynczych RCT | | <ul style="list-style-type: none"> • ból spowodowany guzem (+) • CIPN (±) • ból kostny (-) dane z badań obserwacyjnych lub pojedynczych RCT | |
| Przewlekła rwa kulszowa | (+) pojedyncze badania kliniczne | | (+) pojedyncze badania kliniczne | |
| Neuralgia trójdzielna | (+) jako lek II wyboru pojedyncze badania kliniczne i opisy przypadków | | (+) jako lek II wyboru dane z badań klinicznych | |
| FBSS | brak skuteczności | | brak skuteczności | |

(-) brak skuteczności; (±) dane niejednoznaczne; (+) lek skuteczny; NNT – *number needed to treat*; PHN – *postherpetic neuralgia*, neuralgia popółpaścowa; PDN – *painful diabetic neuropathy*, bolesna neuropatia cukrzycowa; CIPN – *chemotherapy-induced peripheral neuropathy*, obwodowa neuropatia indukowana chemioterapią; RCT – *randomized controlled trial*, randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; FBSS – *failed back surgery syndrome*, zespół bólowy po nieskutecznej operacji kręgowego.

przez ekspertów *European Academy of Neurology* [7] wskazują, że w praktyce klinicznej gabapentyna jest mniej skuteczna niż leki I wyboru w NT (okskarbazepina, karbamazepina), ale równocześnie generuje mniej działań niepożądanych. Opinię tę oparto na przeglądzie systematycznym 16 RCT, porównujących skuteczność gabapentyny i karbamazepiny/okskarbazepiny u chorych z NT, opublikowanych wyłącznie w Chinach [64]. Eksperti zalecają stosowanie gabapentyny w monoterapii u chorych z NT, którzy nie tolerują karbamazepiny lub okskarbazepiny, lub w połączeniu z karbamazepiną lub okskarbazepiną w przypadku ograniczonej skuteczności tych ostatnich, jakkolwiek są to zalecenia o niskiej mocy [7].

W dostępnych publikacjach opisywano, że pregabalina może być skuteczna w dużej grupie pacjentów z NT, niezależnie czy w monoterapii, czy w skojarzeniu z karbamazepiną. W badaniu Obermann [44] 74% pacjentów stosujących pregabalinę w średniej dawce 269,8 mg/dobę przez 8 tygodni odczuło poprawę, w tym u 25% chorych dolegliwości całkowicie ustąpiły, u 49% ból się zmniejszył o >50%, a 26% chorych nie odczuło żadnej poprawy. Połączenie karbamazepiny z pregabalina u pacjentów z lekooporną NT, leczonych uprzednio karbamazepiną w monoterapii, było skuteczniejsze w zmniejszeniu natężenia bólu niż karbamazepina w połączeniu z lamotryginą [50]. W jednym z badań wykazano, że pacjenci z lekooporną NT po 62. roku życia odczuwali lepsze efekty terapii skojarzonej karbamazepiny

z pregabalina niż pacjenci młodszy, przy zastosowaniu niewielkich dawek pregabaliny rzędu 166mg/dobę [29].

PRZEWLEKŁY ZESPÓŁ BÓLOWY PO NIESKUTECZNYCH OPERACJACH KRĘGOSŁUPA (FAILED BACK SURGERY SYNDROME, FBSS)

Dotychczas nie prowadzono badań oceniających skuteczność farmakoterapii BN w tej wybranej grupie chorych. Jedno z pierwszych takich RCT przeprowadzili Gewandter i wsp. [26]. W tym badaniu nie potwierdzono skuteczności gabapentyny o przedłużonym uwalnianiu (preparat niedostępny w Polsce) w dawce 1800 mg/dobę u pacjentów z FBSS. Skuteczność analgetyczna była oceniana w skali NRS, w kwestionariuszu doznań bólowych MPQ (*McGill Pain Questionnaire*) i PGIC (*Patient Global Impression of Change*).

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PREGABALINY I GABAPENTYNY W RÓŻNYCH ZESPÓŁACH BN – PODSUMOWANIE

Tabela III przedstawia wartości NNT dla gabapentyny i pregabaliny w różnych dawkach dobowych oraz ich potencjalną skuteczność

Tab. IV. Dane dotyczące farmakoterapii skojarzonej u chorych z BN, opracowane na podstawie analizy delfickiej ekspertów duńskich [32].

| Leki | TLPD | SNRI | Leki p-padaczkowe blokujące Nav | Opioidy | Leki topikalne |
|-----------------------------|---|--|--|---|---|
| Pregabalina/ gabapentyna | I+A Połączenie dobrze udokumentowane. Większość danych dotyczy obwodowego BN. Połączenie przydatne u pacjentów nietolerujących wyższych dawek leków. Dodatkowy efekt sedatywny TLPD dla poprawy snu | SNRI I/II + B, C Połączenie stosunkowo dobrze udokumentowane. Stosowane przez niektórych ekspertów z dobrym efektem i mniejszą liczbą AE niż TLPD | SNRI I/II + B, C Połączenie stosunkowo dobrze udokumentowane. Stosowane przez niektórych ekspertów z dobrym efektem i mniejszą liczbą AE niż TLPD | I+B Dobre dowody potwierdzające terapię łączoną. Często stosowana w praktyce klinicznej. | I+A/C Niejednoznaczne dowody i wyniki w obwodowym BN. Plastry jako terapia dodatkowa do leków systemowych stosowana przez niektórych ekspertów z dobrym efektem |

TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne; SNRI – *serotonin noradrenalin reuptake inhibitor*, inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; AE – adverse event, zdarzenia niepożądane.

w różnych zespołach BN. Wskaźniki NNT i NNH dla poszczególnych leków i ich dawek zostały obliczone na podstawie dobrej jakości RCT. W przypadku braku odpowiedniej jakości badań klinicznych (np. badania obserwacyjne, otwarte, opisy przypadków) nie ma możliwości obliczenia tych wskaźników, a dane dot. skuteczności (oznaczonej symbolem (+)) są tym samym mniej wiarygodne.

W dostępnych zaleceniach ekspertów brakuje wyraźnych rekomendacji, jak długo stosować leki przeciwpadaczkowe u chorych z BN i kiedy decydować o zastosowaniu leków II i III wyboru.

Eksperti francuscy jako konsensus wskazują, że decyzja o przejściu do leków II wyboru, zgodnie z algorytmem NeuPSIG [24], powinna być podjęta w przypadku [42]:

- braku skuteczności leków I wyboru – definiowanej jako ulga w bólu mniejsza niż 30% lub/i poprawa funkcjonowania mniejsza niż 30% po 6-tygodniowym stosowaniu leku w maksymalnej tolerowanej dawce,
- nietolerancji leków I wyboru – objawy niepożądane nieakceptowane przez pacjenta.

Podobna zasada powinna być stosowana w przypadku przejścia z leków II wyboru do leków III wyboru [24, 42].

LECZENIE SKOJARZONE

Skojarzona farmakoterapia to rozwiązanie u chorych, u których leki I wyboru w monoterapii są nieskuteczne lub zwiększenie ich dawki powoduje objawy niepożądane [3, 24, 42]. Farmakoterapia skojarzona u wybranych pacjentów poprawia jakość leczenia przeciwbólowego, a warto ze sobą łączyć leki o różnych mechanizmach działania, np. ligandy VGCC z opioidami lub lekami przeciwdepresyjnymi.

W tabeli IV przedstawiono dane dotyczące farmakoterapii skojarzonej u chorych z BN, opracowane na podstawie analizy delfickiej ekspertów duńskich. W ocenie badań zastosowano system klasyfikacji według *Centers for Disease Control and Prevention*, gdzie I, II, III – oznacza jakość dowodów naukowych, a A, B, C – siłę dowodów naukowych. Zgodnie z tą klasyfikacją najlepsza

ocena to I+A, wskazująca, iż dostępne jest przynajmniej jedno lub więcej RCT oraz mocne dowody na skuteczność i korzyść kliniczną danej terapii [32].

Analizowane prace objęły łącznie 1958 pacjentów z przewlekłym bólem (1161 kobiet), a średnia wieku wynosiła 50,1 lat. Większość badań (88%) obejmowała zarówno kobiety, jak i mężczyzn, a najczęściej stwierdzanym schorzeniem, przebiegającym z przewlekłym bólem, było zwyrodnienie stawów kolanowych (25%) oraz przewlekły ból pleców („ból krzyża” lub całych pleców; 22%). Inne choroby to między innymi: fibromialgia, zespół bólowy miednicy mniejszej, zespół jelita drażliwego, tendinopatia ścięgna Achillesa (tab. I).

RYZIKO NIEPRAWIDŁOWEGO STOSOWANIA LIGANDÓW VGCC

Ligandy VGCC są jednymi z najczęściej przepisywanych leków na świecie. Powszechność ich stosowania w ostatnich latach gwałtownie wzrosła ze względu na rozszerzenie wskazań o leczenie bólu neuropatycznego (pregabalina i gabapentyna), fibromialgii (pregabalina w USA) oraz lęku uogólnionego (pregabalina). Choć ligandy VGCC nie wpływają bezpośrednio na układ kara/nagroda w OUN, to od kilku lat pojawiają się doniesienia o możliwości nieprawidłowego ich stosowania, ryzyku nadużywania i uzależnienia. Ryzyko to jest niewielkie, gdyż tylko u 1,6% chorych obserwowano nieprawidłowe zachowania związane z lekami, głównie u pacjentów wcześniej uzależnionych od opioidów, benzodiazepin i innych substancji, i z towarzyszącymi zaburzeniami psychiatrycznymi. W opracowaniu niemieckich psychiatrów [10] poddano analizie obszerny materiał dotyczący związków ligandów VGCC ze zjawiskiem nadużywania.

Przypadki wybiórczego nadużywania ligandów VGCC bez jednoczesnego stosowania benzodiazepin lub opioidów w literaturze są nieliczne. Znalaziono tylko cztery doniesienia na temat nadużywania pregabaliny, natomiast żadnego na temat gabapentyny. Duże badania kohortowe w Szwecji i Francji potwierdziły, że stosowanie pregabaliny stanowi nieco większe ryzyko nieprawidłowego stosowania niż gabapentyna [19, 43]. Coraz częściej stwierdza się obecność leków działających na VGCC w analizach toksykologicznych

Tab. V. Przewidywana skuteczność farmakoterapii na podstawie sensorycznego profilu pacjenta [5, 25, 61].

| | Profil 1 | Profil 2 | Profil 3 |
|--|---|--|--|
| | Oslabienie czucia | Hiperalghezja termiczna | Hiperalghezja mechaniczna |
| Zaburzenia czucia | | | |
| Oslabienie czucia | Oslabione czucie dotyku, bólu i temperatury | Brak oslabienia czucia | Oslabione czucie temperatury |
| Hiperalghezja | Brak | Na cieple i zimne bodzce | Na klucie i ucisk |
| Mechaniczna alodynia | Brak | Slabo nasilona | Bardzo nasilona |
| Paradoksalne czucie ciepła | Bardzo nasilone | Slabo nasilone | Brak |
| Zespół bólowy | | | |
| | Polineuropatie (PDN) Radikulopatie | Radikulopatie Obwodowe uszkodzenia nerwów | 50% chorych z PHN |
| | Tylko u 20–30% chorych z PHN, obwodowym uszkodzeniem nerwów | U 30% chorych z PHN, polineuropatią | Tylko u 15–20% chorych z radikulopatią, polineuropatią |
| Skuteczność leków | | | |
| LPD (TLPD, SNRI) | ++ | + | + |
| Gabapentyna, pregabalina | + | + | ++ |
| Leki blokujące kanały sodowe (lidokaina, leki przeciwpadaczkowe) | + | ++ | ++ |
| Analgetyki opioidowe | ++ | + | + |
| Antagoniści rec. NMDA | | | + |
| Toksyna botulinowa | | + | |
| Kapsaicyna plastry | | + | |

++ wysoka skuteczność; + umiarkowana skuteczność; LPD – leki przeciwdepresyjne; TLPD – trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne; SNRI – *serotonin noradrenalin reuptake inhibitor*, inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; PHN – *postherpetic neuralgia, neuralgia popółpaścowa*; PDN – *painful diabetic neuropathy*, bolesna neuropatia cukrzycowa; NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy..

wykonywanych post mortem, choć leki te w wysokich dawkach same z siebie nie są letalne.

W świetle tych doniesień należy zwracać uwagę na wskazania i dowody naukowe dotyczące stosowania ligandów VGCC i rozważyć wnikliwie ich stosowanie u chorych bez wyraźnych wskazań klinicznych [22, 42, 46].

PRZYSZŁOŚĆ LECZENIA CHORYCH Z BÓLEM NEUROPATYCZNYM – INDYWIDUALIZACJA TERAPII

Jednym ze sposobów zwiększenia skuteczności leczenia chorych z BN jest dostosowanie farmakoterapii do profilu zaburzeń występujących u danego pacjenta. W grupie 902 pacjentów z różnorodnymi zespołami obwodowego BN przeprowadzono ilościową ocenę zaburzeń czucia przy użyciu metod *Quantitative Sensory Testing* (QST). Wykazano, że można w zależności od rozpoznania BN zidentyfikować trzy podstawowe profile zaburzeń czucia. Tabela V przedstawia przewidywaną skuteczność farmakoterapii na podstawie sensorycznego profilu pacjenta [5, 25, 61].

Jak widać z zestawienia, ligandy VGCC mogą być prawdopodobnie wysoce skuteczne u chorych z profilem zaburzeń czucia o typie hiperalghezji mechanicznej, występującym nawet u 50% chorych z PHN. W licznych RCT ligandy VGCC potwierdziły swą skuteczność w tej grupie chorych [17, 62],

co może pośrednio świadczyć o słuszności tezy dostosowywania leków antyneuropatycznych do profilu zaburzeń czucia u danego chorego. Leczenie na podstawie zindywidualizowanego profilu zaburzeń czucia wydaje się obiecujące, choć nie zostało jednoznacznie potwierdzone w dużych, randomizowanych badaniach klinicznych i wymaga dalszego naukowego potwierdzenia [2, 3, 42].

PODSUMOWANIE

Pregabalina i gabapentyna udowodniły swą skuteczność w licznych RCT prowadzonych u chorych z BN. Najlepsze dowody naukowe dotyczą chorych z PHN i PDN, ale także w innych zespołach BN ligandy VGCC są dobrą opcją terapeutyczną. Zgodnie z wynikami badań klinicznych ligandy VGCC nie są skuteczne u chorych z BN w: przebiegu infekcji HIV, u chorych z FBSS oraz u chorych z bólem kostnym w przebiegu nowotworu, co jednak nie wyklucza pozytywnego efektu leczenia u danego pacjenta.

Omawiane leki różnią się profilem farmakokinetycznym, jakkolwiek w praktyce klinicznej nie różnią się istotnie pod względem skuteczności i ryzyka objawów niepożądanych (porównywalne NNT i NNH). Optymalna dawka ligandów VGCC dobierana jest drogą miareczkowania aż do maksymalnej tolerowanej i/lub skutecznej dawki, którą pacjent powinien stosować przez kilka tygodni. Wybierając lek z grupy ligandów VGCC, należy brać pod uwagę ryzyko nieprawidłowego stosowania

i nadużywania leków, dlatego powinno się je stosować tylko w razie wyraźnych wskazań klinicznych. Należy brać pod uwagę także ryzyko objawów niepożądanych i poinformować o nich pacjenta. W praktyce klinicznej ligandy VGCC u chorych z BN można

łączyć z lekami przeciwdepresyjnymi, opioidami i lekami topikalnymi. Indywidualizacja terapii w oparciu o profil zaburzeń uczucia u danego pacjenta może poprawić jakość leczenia bólu u chorych z BN.

Piśmiennictwo

- [1] Arnold L.M., McCarberg B.H., Clair A.G. et al.: Dose-response of pregabalin for diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and fibromyalgia. *Postgrad Med.* 2017; 129(8): 921–933. doi:10.1080/00325481.2017.1384691.
- [2] Attal N., Bouhassira D.: Translational neuropathic pain research. *Pain* 2019; 160(Suppl 1): S23–S28.
- [3] Attal N.: Pharmacological treatment of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev. Neurol. (Paris)* 2019; 175: 46–50.
- [4] Bannister K., Qu C., Navratilova E., Oyarzo J., Xie J.Y., King T., Dickenson A.H., Porreca F.: Multiple sites and actions of gabapentin-induced relief of ongoing experimental neuropathic pain. *Pain* 2017; 158(12): 2386–2395.
- [5] Baron R., Maier C., Attal N. i wsp.: Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* 2017; 158: 261–272.
- [6] Belfer I., Pollock N.I., Martin J.L. et al.: Effect of gastroretentive gabapentin (Gralise) on postmastectomy pain syndrome: a proof-of-principle open-label study. *Pain Rep.* 2017; 2(3): e596. doi:10.1097/PR9.0000000000000596.
- [7] Bendtsen L., Zakrzewska J.M., Abbott J., Braschinsky M., Di Stefano G., Donnet A., Cruccu G.: European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *European Journal of Neurology. Eur J Neurol.* 2019; 26(6): 831–849. doi: 10.1111/ene.13950.
- [8] 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; 49(10): 661–669. doi:10.2165/11536200-000000000-00000.
- [9] Bone M., Critchley P., Buggy D.J.: Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med.* 2002; 27(5): 481–486. doi:10.1053/rapm.2002.35169.
- [10] Bonnet U., Richter E.L., Isbruch K., Scherbaum N.: On the addictive power of gabapentinoids: A mini-review. *Psychiatr Danub.* 2018; 30(2): 142–149. doi:10.24869/psyd.2018.142.
- [11] Charakterystyka produktu leczniczego: Epigapent (Gabapentyna).
- [12] Charakterystyka produktu leczniczego: Preato (Pregabalina).
- [13] Chen J., Li L., Chen S.R. et al.: The $\alpha 2\delta$ -1-NMDA Receptor Complex Is Critically Involved in Neuropathic Pain Development and Gabapentin Therapeutic Actions. *Cell Rep.* 2018; 22(9): 2307–2321. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.021.
- [14] Chincholkar M.: Analgesic mechanisms of gabapentin and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br. J. Anaesth.* 2018; 120: 1315–1334.
- [15] Colloca L., Ludman T., Bouhassira D. et al.: Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17002. doi:10.1038/nrdp.2017.2.
- [16] 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; 33(1): 3–12. doi:10.3344/kjp.2020.33.1.3.
- [17] Derry S., Bell R.F., Straube S., Wiffen P.J., Aldington D., Moore R.A.: Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 1(1): CD007076.
- [18] Donovan-Rodriguez T., Dickenson A.H., Urch C.E.: Gabapentin normalizes spinal neuronal responses that correlate with behavior in a rat model of cancer-induced bone pain. *Anesthesiology* 2005; 102: 132–140.
- [19] Driot D., Jouanjus E., Oustric S., Dupouy J., Lapeyre-Mestre M.: Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(6): 1260–1269. doi:10.1111/bcp.13892.
- [20] Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. i wsp.: Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain; an overview and literature update. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85(3 Suppl): S3–S14.
- [21] Eckhardt K., Ammon S., Hofmann U. et al.: Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91(1): 185–91.
- [22] Evoy K.E., Morrison M.D., Saklad S.R.: Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs.* 2017; 77(4): 403–426. doi:10.1007/s40265-017-0700-x.
- [23] Fallon M., Hoskin P.J., Colvin L.A., Fleetwood-Walker S.M., Adamson D., Byrne A., Murray G.D., Laird B.J.: Randomized Double-Blind Trial of Pregabalin Versus Placebo in Conjunction With Palliative Radiotherapy for Cancer-Induced Bone Pain. *J Clin Oncol.* 2016; 34(6): 550–6.
- [24] Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14(2): 162–173. doi:10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
- [25] Forstenpointner J., Otto J., Baron R.: Individualized neuropathic pain therapy based on phenotyping: are we there yet? *PAIN* 2018; 159: 569–575.
- [26] Gewandter J.S., Frazer M.E., Cai X., Chiodo V.F., Rast S.A., Dugan M., Carter H.A., Rahmani R., Stone J.J., Markman J.D.: Extended-release gabapentin for failed back surgery syndrome: results from a randomized double-blind cross-over study. *Pain.* 2019; 160(5): 1029–1036.
- [27] Goldberg D.S., McGee S.J.: Pain as a global public health priority. *BMC Public Health* 2011; 11: 770.
- [28] Gordh T.E., Stubhaug A., Jensen T.S., Arner S., Biber B., Boivie J. et al.: Gabapentin in traumatic nerve injury pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, multi-center study. *Pain* 2008; 138(2): 255–66.
- [29] Hamasaki T., Yano S., Nakamura K., Yamada K.: Pregabalin as a salvage preoperative treatment for refractory trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci.* 2018; 47: 240–244. doi: 10.1016/j.jocn.2017.10.039.
- [30] Hayashida K., DeGoes S., Curry R., Eisenach J.C.: Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology* 2007; 106: 557–62.
- [31] Hesami O., Gharagozli K., Beladimoghadam N., Assarzagdegan F., Mansouri B., Sistanizad M.: The efficacy of Gabapentin in patients with central post-stroke pain. *Iran J Pharm Res.* 2015; 14: 95–101. doi:10.22037/ijpr.2015.1717.
- [32] Holbech J.V., Jung A., Jonsson T., Wanning M., Bredahl C., Bach F.W.: Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res.* 2017; 10: 1467–1475.
- [33] Johnson P., Becker L., Halpern R., Sweeney M.: Real-world treatment of post-herpetic neuralgia with gabapentin or pregabalin. *Clin Drug Investig.* 2013; 33(1): 35–44.
- [34] Jordan R.I., Mulvey M.R., Bennett M.I.: A critical appraisal of gabapentinoids for pain in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2018; 12(2): 108–117.
- [35] Juarez-Salinas D.L., Braz J.M., Hamel K.A., Basbaum A.I.: Pain relief by supraspinal gabapentin requires descending noradrenergic inhibitory controls. *Pain Rep.* 2018; 3(4): e659. doi:10.1097/PR9.0000000000000659.
- [36] Kerba M., Wu J.S., Duan Q., Hagen N.A., Bennett M.I.: Neuropathic pain features in patients with bone metastases referred for palliative radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2010; 28(33): 4892–4897. doi:10.1200/JCO.2010.28.6559.
- [37] Lussier D.: Pain Pharmacotherapy in Older Patients. W: *Pain* 2016: Refresher Courses, 16th World Congress on Pain.
- [38] Manville R.W., Abbott G.W.: Gabapentin is a potent activator of KCNQ3 and KCNQ5 potassium channels. *Mol Pharmacol.* 2018; 94(4): 1155–1163. doi:10.1124/mol.118.112953.
- [39] Markman J.D., Jensen T.S., Semel D. et al.: Effects of Pregabalin in Patients with Neuropathic Pain Previously Treated with Gabapentin:

- A Pooled Analysis of Parallel-Group, Randomized, Placebo-controlled Clinical Trials. *Pain Pract.* 2017; 17(6): 718–728. doi:10.1111/papr.12516.
- [40] Mick G, Baron R, Brix Finnerup N, Hans G, Kern K.U., Brett B., Dworkin R.H.: What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Manage* 2002; 2(1): 71–77.
- [41] Miller S.: Effectiveness of gabapentin and pregabalin for cancer-induced bone pain: a systematic review. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2017; 7(Suppl 1): 1–54.
- [42] Moisset X., Bouhassira D., Avez Couturier J. et al.: Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020; 176(5): 325–352. doi: 10.1016/j.neuro.2020.01.361.
- [43] Molero Y., Larsson H., D'Onofrio B.M., Sharp D.J., Fazel S.: Associations between gabapentinoids and suicidal behaviour, unintentional overdoses, injuries, road traffic incidents, and violent crime: Population based cohort study in Sweden. *BMJ* 2019; 365: 12147. doi: 10.1136/bmj.12147.
- [44] Obermann M., Yoon M.S., Sensen K., Maschke M., Diener H.C., Katsarava Z.: Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*. 2008; 28(2): 174–181. doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01483.x.
- [45] Ohman I., Vitols S., Tomson T.: Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia* 2005; 46(10): 1621–4.
- [46] Onakpoya I.J., Thomas E.T., Lee J.J., Goldacre B., Heneghan C.J.: Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2019; 9(1): e023600. doi:10.1136/bmjopen-2018-023600.
- [47] Phillips T.J., Cherry C.L., Cox S., Marshall S.J., Rice A.S.: Pharmacological treatment of painful HIV-associated sensory neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2010; 5(12): e14433. doi: 10.1371/journal.pone.0014433.
- [48] Rauck R., Coffey R.J., Schultz D.M. et al.: Intrathecal gabapentin to treat chronic intractable noncancer pain. *Anesthesiology*. 2013; 119(3): 675–86. doi: 10.1097/ALN.0b013e3182a10fbf.
- [49] Robertson K., Marshman L.A.G., Plummer D., Downs E.: Effect of Gabapentin vs Pregabalin on Pain Intensity in Adults with Chronic Sciatica: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019; 76(1): 28–34. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3077.
- [50] Rustagi A., Roychoudhury A., Bhutia O., Trikha A., Srivastava M.V.: Lamotrigine Versus Pregabalin in the Management of Refractory Trigeminal Neuralgia: A Randomized Open Label Crossover Trial. *J Maxillofac Oral Surg*. 2014; 13(4): 409–418. doi:10.1007/s12663-013-0513-8.
- [51] Senderovich H., Jeyapragasan G.: Is there a role for combined use of gabapentin and pregabalin in pain control? Too good to be true? *Curr Med Res Opin* 2017; 34(4): 1–14.
- [52] Smith D.G., Ehde D.M., Hanley M.A. et al.: Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005; 42(5): 645–654. doi: 10.1682/jrrd.2005.05.0082.
- [53] Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. et al.: Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society – Part one. *Neurol Neurochir Pol* 2014; 48: 262–271.
- [54] Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. et al.: Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society – Part two. *Neurol Neurochir Pol* 2014; 48: 323–435.
- [55] Takahashi Y., Nishimura T., Higuchi K. et al.: Transport of Pregabalin Via L-Type Amino Acid Transporter 1 (SLC7A5) in Human Brain Capillary Endothelial Cell Line. *Pharm Res*. 2018; 35(12): 246. doi:10.1007/s11095-018-2532-0.
- [56] Tomson T., Battino D.: Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46 (3): 209–19.
- [57] Torrance N., Ferguson J.A., Afolabi E. et al.: Neuropathic pain in the community: More under-treated than refractory? *Pain* 2013; 154: 690–699.
- [58] Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al.: Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.
- [59] van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A., Smith B.H., Torrance N.: Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies [published correction appears in *Pain*. 2014; 155(4): 654–662. doi:10.1016/j.pain.2013.11.013.
- [60] Verma V., Singh N., Singh Jaggi A.: Pregabalin in neuropathic pain: evidences and possible mechanisms. *Curr. Neuropharmacol*. 2014; 12: 44–56.
- [61] Vollert J., Maier C., Attal N. i wsp.: Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain* 2017; 158(8): 1446–1455. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000935.
- [62] Wiffen P.J., Derry S., Bell R.F., Rice A.S.C., Tötle T.R., Phillips T., Moore R.A.: Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 6(6): CD007938.
- [63] Wössner S., Weber K., Steinbeck A.C., Oberhauser M., Feuerecker M.: Pregabalin as adjunct in a multimodal pain therapy after traumatic foot amputation – A case report of a 4-year-old girl. *Scand J Pain*. 2017; 17: 146–149. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.09.001.
- [64] Yuan M., Zhou H.Y., Xiao Z.L. et al.: Efficacy and Safety of Gabapentin vs. Carbamazepine in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Meta-Analysis. *Pain Pract*. 2016; 16(8): 1083–1091. doi:10.1111/papr.12406.
- [65] Zajączkowska R., Kocot-Kępska M., Leppert W., Wordliczek J.: Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(23): 6047. doi:10.3390/ijms20236047.
- [66] 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 4; 2018: 7474207.

Liczba znaków: 8 715 Liczba stron: 13 Tabele: 5 Ryciny: 1 Piśmiennictwo: 66

Historia: Otrzymano: 00.00.2020 Zrecenzowano: 21.11.2020 Zaakceptowano: 21.11.2020

Konflikt interesów: Autorki deklarują brak konfliktu interesów.

Prawa autorskie: Some rights reserved: Polskie Towarzystwo Badania Bólu. Published by Index Copernicus Sp. z o.o.

Autor do korespondencji: Magdalena Kocot-Kępska, Zakład Badania i Leczenia Bólu, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, e-mail: mkocotkepska@gmail.com



This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Cytowanie pracy: Kocot-Kępska M., Mańka-Matłok M. Miejsce pregabaliny i gabapentyny w leczeniu chorych z bólem neuropatycznym. *BOL* 2020; 21(3): 1–13

Spis treści numeru: <https://bolczasopismo.pl/issue/13474>