

Farmakologiczne leczenie bólu neuropatycznego

Jerzy Wordliczek^{1,2}, Renata Zajączkowska^{3,4}, Jan Dobrogowski^{1,2}

¹Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Chorób Wewnętrznych i Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³Oddział Intensywnej Terapii i Anestezjologii z Ośrodkiem Ostrego Zatrucia Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie

⁴Poradnia Leczenia Bólu Szpitala Wojewódzkiego nr 2 w Rzeszowie

STRESZCZENIE

Ból neuropatyczny to rodzaj bólu powstający w następstwie uszkodzenia lub dysfunkcji ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego. Patomechanizm bólu neuropatycznego jest złożony i nie do końca poznany, a jego leczenie — trudne. Mimo postępu medycyny, badań prowadzonych w wielu ośrodkach na całym świecie oraz systematycznego wprowadzania do leczenia nowych leków skuteczność terapii tego rodzaju bólu nadal nie jest satysfakcjonująca. Tylko u połowy pacjentów udaje się uzyskać znaczące, rzędu 30–50%, zmniejszenie dolegliwości bólowych. W niniejszej pracy przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia najczęściej występujących zespołów bólu neuropatycznego wynikające z badań spełniających kryteria medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*).

Polski Przegląd Neurologiczny 2011; 7 (1): 39–48

Słowa kluczowe: ból neuropatyczny, farmakoterapia, medycyna oparta na faktach

Wprowadzenie

Mimo niewątpliwego postępu medycyny i badań prowadzonych na całym świecie ból neuropatyczny jest w dalszym ciągu dużym problemem terapeutycznym.

W przeciwieństwie do bólu receptorowego, który jest normalną reakcją fizjologiczną organizmu na uszkodzenie tkanek i którego patomechanizm jest dość dobrze poznany, ból neuropatyczny, czyli powstający w następstwie uszkodzenia lub dysfunkcji ośrodkowego (OUN) lub obwodowego układu nerwowego, pozostaje trudnym, złożonym zagadnieniem z wieloma niewiadomymi. O ile ból receptorowy dobrze reaguje na analgetyki i zazwyczaj ustępuje w miarę upływu czasu i naturalnego procesu gojenia się tkanek, ból neuropatyczny charakteryzuje zmieniona reaktywność neuronów na wielu poziomach układu nerwowego oraz tendencja do długotrwałego, wieloletniego utrzymywania się, często opornych na farmakoterapię, dolegliwości bólowych. Dolegliwości te w istotnym stopniu obniżają jakość życia pacjentów i możliwości ich codziennego funkcjonowania. Niestety, jak wskazują wyniki badań, skuteczność leczenia bólu neuropatycznego mimo systematycznego wprowadzania do terapii nowych technik i leków oraz ciągłych poszukiwań bardziej efektywnych opcji terapeutycznych nie jest satysfakcjonująca. Okazuje się, że tylko u 50% cierpiących z powodu bólu neuropatycznego chorych udaje się uzyskać zmniejszenie bólu o 30–50%; u pozostałych pacjentów nie udaje się uzyskać poprawy za pomocą żadnego ze stosowanych leków [1]. Tak niska skuteczność leczenia bólu neuropatycznego ma wiele przyczyn. Wynika między innymi z różnych, złożonych i nie końca poznanych mechanizmów jego powstawania. Uważa się, że nadpobudliwość neuronów w tym rodzaju bólu jest następstwem kombinacji wielu czynników, które — sumując się — określają stopień i charakter zaburzeń u poszczególnych

Adres do korespondencji:

dr n. med. Renata Zajączkowska

Oddział Intensywnej Terapii i Anestezjologii z Ośrodkiem Ostrego Zatrucia Szpitala Wojewódzkiego nr 2

35-310 Rzeszów, ul. Lwowska 60

tel.: 501 341 930

e-mail: renia356@poczta.onet.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2011, tom 7, 1, 39–48

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2011 Via Medica

pacjentów w konkretnych zespołach bólu neuropatycznego [2].

Pierwsze wytyczne dotyczące leczenia bólu neuropatycznego opracowali eksperci *International Association for the Study of Pain* (IASP) w 2005 roku. Istotnym mankamentem tych zaleceń był jednak brak wystarczającej ilości danych pochodzących z badań klasy A. Podkreślono w nich, że najniższą wartość współczynnika NNT (*numbers needed-to-treat*, który oznacza liczbę pacjentów, u których należy zastosować dany lek, aby u jednego z nich uzyskać 50-proc. ulgę w dolegliwościach bólowych) w leczeniu bólu neuropatycznego wykazują trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA, *tricyclic antidepressants*). Rok później ukażały się zalecenia ekspertów amerykańskich [3] oraz zalecenia Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*) [4]. W tych ostatnich, oprócz możliwości oddziaływania na podmiotowe i przedmiotowe objawy bólu, uwzględniono także dane dotyczące jakości życia, wpływu leczenia na sen oraz choroby współistniejące. Większość randomizowanych badań kontrolowanych obejmowała pacjentów z neuralgią popółpaścową (PHN, *post herpetic neuralgia*) oraz bolesną polineuropatią (PPN, *painful polyneuropathy*) wywołaną głównie cukrzycą. Badania te dostarczyły dowodów klasy A na skuteczność TCA, gabapentyny, pregabaliny oraz opioidów, jak również lidokainy (w PHN) oraz nowszych leków przeciwdepresyjnych (wenlafaksyny i duloksetyny w PPN) w leczeniu chorych z PHN oraz bolesną polineuropatią cukrzycową. Nie wielką liczbę kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzono u chorych z bólem ośrodkowym, neuralgią nerwu trójdzielnego oraz bólem neuropatycznym powstałym z wielu przyczyn [4]. W najnowszych zaleceniach autorów amerykańskich z 2010 roku [5], opracowanych na podstawie wyników randomizowanych badań klinicznych, do leków pierwszego rzutu w terapii bólu neuropatycznego zaliczono: TCA, selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin noradrenaline reuptake inhibitors*), agonistów $\alpha 2\delta$ podjednostek kanałów wapniowych (gabapentynę i pregabalinę) oraz lidokainę stosowaną powierzchniowo (miejscowo w plastrach). Silne opioidy i tramadol zalicza się do leków drugiego rzutu. Leki trzeciego rzutu powinny być stosowane, gdy chory nie reaguje na leki pierwszego i drugiego rzutu lub ich nie toleruje. Zaliczono do nich: niektóre leki przeciwdepresyjne (bupropion, citalopram, paroksetynę), niektóre leki przeciw-

padaczkowe (karbamazepinę, lamotryginę, okskarbamazepinę, topiramát, kwas walproinowy), kapsaicynę stosowaną w niskich stężeniach, dekstrometorfan, memantynę oraz meksyletynę. W tych wytycznych analizie poddano także skuteczność toksyny botulinowej, kapsaicyny w wysokich stężeniach, lakosamidu, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) oraz terapię skojarzoną w różnych zespołach bólu neuropatycznego [5].

Poniżej przedstawiono aktualne poglądy dotyczące farmakoterapii dwóch najczęściej występujących zespołów bólu neuropatycznego — PHN i bolesnej polineuropatii cukrzycowej oraz bólu ośrodkowego.

Neuralgia popółpaścowa

Neuralgia popółpaścowa jest najczęstszym powikłaniem infekcji wirusem *Herpes zoster*. Po przebytej w dzieciństwie ospie wietrznej i zagojeniu się zmian skórnych wirus przedostaje się do zwojów rdzeniowych (DRG, *dorsal root ganglion*), gdzie w formie latentnej może przebywać przez wiele lat. Reaktywuje się ponownie u niektórych pacjentów w sytuacjach osłabionej odporności i deficytu immunologicznego, na przykład u chorych na nowotwór, poddawanych chemioterapii czy u pacjentów w podeszłym wieku, wywołując półpasiec. Infekcja wirusowa może spowodować uszkodzenie włókien czuciowych, jak również włókien ruchowych z następowym zbliznowaceniem pnia nerwu obwodowego, zwoju rdzeniowego, korzenia nerwu rdzeniowego oraz rogów tylnych rdzenia kręgowego. Konsekwencją tego jest przewlekły zespół bólowy, zazwyczaj jednostronny, ograniczony najczęściej do jednego lub kilku dermatomów rdzeniowych albo gałęzi nerwu trójdzielnego.

Szacuje się, że PHN występuje u 9–14% chorych, którzy przebyli półpasiec, przy czym częstość jej występowania wyraźnie koreluje z wiekiem [6]. U chorych w przedziale wieku 65–74 lat występuje z częstością 11%, u pacjentów powyżej 75. roku życia — z częstością 18%, natomiast u chorych w wieku 45–54 lat — u 4% pacjentów. Do czynników ryzyka wystąpienia PHN należą: półpasiec pierwszej gałęzi nerwu trójdzielnego, występowanie bólu przed wysypką, cukrzyca, nowotwór, półpasiec o bardzo ciężkim przebiegu oraz współistnienie schorzeń upośledzających odporność choro- go. Ból może być stały lub napadowy oraz przebiegać z okresami zaostrzeń spowodowanymi między innymi przez zimno lub stres. Przez chorych jest opisywany jako parzący, piekący, kłujący oraz

strzelający. Towarzyszą mu zazwyczaj hipoestezja, czyli zmniejszona wrażliwość na bodźce mechaniczne i termiczne w zajętej obszarze skóry, i allodynia, czyli ból wywołany bodźcami nienocyceptywnymi, na przykład dotykiem. Czynnikiem wywołującym napad silnego bólu może być odzież przylegająca do ciała. Ból czasami ustępuje samoistnie w ciągu kilku miesięcy, ale u części chorych utrzymuje się latami i trwa do końca życia, będąc źródłem cierpienia, zaburzeń snu i prowadząc do rozwoju depresji oraz znacznego obniżenia jakości życia [7].

Leki przeciwdepresyjne

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne od wielu lat stosuje się w terapii różnych postaci bólu neuropatycznego, w tym PHN. Ich mechanizm działania polega na zahamowaniu zwrotnego wchłaniania noradrenaliny i serotoniny ze szczyliny synaptycznej na poziomie rdzenia kręgowego, a dzięki temu — aktywacji endogennych układów antynocyceptywnych. Leki te wykazują także hamujące działanie na kluczowe dla procesu nocycypcji receptory NMDA, blokują przewodnictwo w kanałach sodowych, potencjalizują analgezję opioidową, działają sympatykolitycznie, przeciwlękowo oraz zmniejszają napięcie mięśniowe. W piśmiennictwie w zdecydowanej większości prac oceniano skuteczność przeciwbólową amitryptyliny; mniej opracowań dotyczy innych TCA, w tym nortryptyliny, dezypraminy i maprolityny. Spośród prac, w których oceniano skuteczność leków przeciwdepresyjnych w terapii PHN opublikowanych w ostatnich latach, należy wymienić analizy Hempenstalla i wsp. [8], Saarto i Wiffena [9] oraz Dubinsky'ego i wsp. [10]. Hempenstall i wsp. włączyli do swych analiz 7, Saarto i Wiffen — 8, natomiast Dubinsky i wsp. — 6 badań, a liczba pacjentów objętych oceną wynosiła od 297 do 386. We wszystkich 3 analizach wykazano skuteczność TCA w leczeniu PHN w porównaniu z placebo, z wartościami współczynnika NNT między 2,2 a 2,64. Należy oczywiście pamiętać, że TCA to leki o stosunkowo wysokim potencjale wywoływania działań niepożądanych, szczególnie w populacji starszych pacjentów, u których PHN występuje zdecydowanie częściej. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są: suchość w jamie ustnej, zaparcia, zaburzenia w oddawaniu moczu, podwójne widzenie, sedacja i hipotonia ortostatyczna. Z powodu lepszej tolerancji i rzadziej występujących działań niepożądanych w swoich rekomendacjach EFNS zalecają stosowanie nortryptyliny, a nie amitryptyliny [4]. Podejrzenie

istnienia związku między leczeniem TCA a nagłą śmiercią z przyczyn sercowych zaowocowało przeprowadzeniem badań epidemiologicznych, w których wykazano nieznaczny wzrost ryzyka nagłej śmierci z przyczyn sercowych po zastosowaniu dawek TCA przekraczających 100 mg na dobę [11]. Dlatego też należy zachować ostrożność w przypadku ich stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, w szczególności u chorych obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Stosowanie TCA należy rozpoczynać od małych dawek (10–25 mg w pojedynczej dawce przyjmowanej przed snem), a następnie stopniowo zwiększać dawkę w zależności od tolerancji leku. Bezpieczniejszą opcją dla pacjentów z chorobami serca wydają się leki z grupy selektywnych SNRI, a mianowicie wenlafaksyna i duloksetyna, aczkolwiek nie ma jeszcze wystarczającej liczby badań dotyczących dużych grup pacjentów, w których oceniono by skuteczność tych leków w terapii PHN [12, 13]. Dla wenlafaksyny stosowanej w dawkach 150–225 mg na dobę NNT wynosi 4,6, a najczęściej występującymi objawami niepożądanymi są nudności, nadmierna senność lub bezsenność (10%), objawy dyspeptyczne oraz nadmierna potliwość.

Leki przeciwpadaczkowe

Gabapentyna jest najczęściej stosowanym w terapii bólu neuropatycznego lekiem przeciwpadaczkowym. Działa na podjednostkę $\alpha 2\delta$ cząsteczki białka G napięciowego kanału wapniowego, co powoduje hiperpolaryzację błony komórkowej i działanie przeciwbólowe. Przeprowadzono wiele randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem placebo potwierdzających skuteczność gabapentyny w leczeniu wielu zespołów bólu neuropatycznego, w tym w PHN. W badaniu Rowbotham i wsp. [14], które objęło 229 pacjentów, gabapentyna zmniejszyła natężenie bólu o 33,3% w porównaniu z 7,7% w grupie przyjmującej placebo, poprawiała także nastrój i jakość życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36. W badaniu Rice i Maton [15], którym objęto 334 pacjentów z PHN, stwierdzono zmniejszenie bólu o 34,4% w grupie chorych przyjmujących dawkę 1800 mg gabapentyny na dobę, natomiast w grupie, która otrzymywała 2400 mg gabapentyny na dobę, ból zmniejszył się o 34,5%, w stosunku do 15,7% w grupie przyjmującej placebo. Poprawę zaobserwowano także w zakresie jakości życia i snu u badanych pacjentów. Na podstawie tych badań wartość współczynnika NNT wyliczono na 4,4. Najczęściej stwierdzanymi objawami niepożądanymi były

zawroty głowy, nadmierna senność, splątanie oraz obrzęki obwodowe [16].

W ostatnich latach do terapii bólu neuropatycznego wprowadzono analog gabapentyny — pregabalinę. W porównaniu z gabapentyną, pregabaliną (dzięki lepszemu biodostępności) jest łatwiejsza w stosowaniu — wystarczy ją podawać 2 razy na dobę. Ponadto pregabaliną nie wymaga, tak jak gabapentyną, stosunkowo długiego, stopniowego zwiększania dawek. Efekt analgetyczny pregabalin w leczeniu bólu neuropatycznego obserwuje się już po tygodniu jej stosowania, natomiast w przypadku gabapentyny — po 3–4 tygodniach terapii. W przeprowadzonych w ostatnich latach 3 wieloośrodkowych badaniach potwierdzono skuteczność pregabalin w leczeniu PHN [17–19]. W każdym z nich wykazano zależność od dawki, istotną w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, redukcję natężenia bólu oraz poprawę snu i nastroju u leczonych chorych. Lek był dobrze tolerowany, a profil działań niepożądanych — zbliżony do obserwowanego po zastosowaniu gabapentyny — obejmował: zawroty głowy, splątanie, suchotę w jamie ustnej, zwiększenie masy ciała, obrzęki obwodowe [17–19].

Opioidy

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami [5] opioidy są lekami drugiego rzutu w terapii bólu neuropatycznego, w tym PHN. W zaleceniach tych spośród rekomendowanych opioidów wymieniono oksykodon i tramadol. Skuteczność wybranych leków opioidowych w terapii PHN została potwierdzona w przeprowadzonych w ostatnich latach, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach. W badaniu Watson i Babul [20] oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu stosowany w dawce do 60 mg na dobę skutecznie zmniejszał natężenie bólu w porównaniu z placebo, przy czym w badaniu stwierdzono zarówno redukcję bólu spontanicznego, jak i allodyni. Obliczony na podstawie tego badania współczynnik NNT dla oksykodonu określono na 2,5 [20]. W innym badaniu — Boureau i wsp. [21], którym objęto 127 pacjentów — chorzy otrzymywali tramadol w dawce 100–400 mg na dobę przez 6 tygodni. Stwierdzono istotną w porównaniu z placebo redukcję natężenia bólu oraz poprawę jakości życia po zastosowaniu tramadolu, a wartość NNT dla tego leku określono na 4,7 [21]. Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem opioidów były zaparcia, nudności i sedacja. Odpowied-

nie wcześniej podjęte działania profilaktyczne zmniejszające nasilenie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów, zdaniem autorów, pozwalają na poprawę efektywności i bezpieczeństwa terapii oraz komfortu życia pacjentów [21].

Leki stosowane miejscowo

Stosowana miejscowo (powierzchniowo w plastrach) 5-procentowa lidokaina jest skuteczna w leczeniu bólu towarzyszącego PHN. Aplikowana nad miejscem najsilniejszego bólu skutecznie go zmniejsza. W badaniach klinicznych udowodniono dobrą skuteczność i doskonałą tolerancję tego leku [22]. Miejscowe podrażnienie skóry w miejscu aplikacji, zazwyczaj o niewielkim nasileniu, jest praktycznie jedynym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem plastrów z 5-procentową lidokainą. Prawdopodobieństwo systemowej absorpcji leku i ewentualnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych w przypadku zastosowania leku na nieuszkodzoną skórę jest minimalne. Wszystko to czyni z plastrów z 5-procentową lidokainą bardzo atrakcyjną, skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, szczególnie u starszych pacjentów, u których ryzyko działań niepożądanych i interakcji lekowych jest stosunkowo wysokie. Kapsaicyna — agonista receptora waniloidowego (TRPV 1) — stosowana miejscowo w stężeniu 0,075% również jest skuteczna w łagodzeniu bólu towarzyszącego PHN, aczkolwiek jej aplikacja może się wiązać z miejscowym podrażnieniem skóry, a nawet zgłaszanym sporadycznie przez chorych palącym bólem. Jest to czasami przyczyną zaprzestania leczenia, ponieważ część pacjentów nie toleruje uczucia gorąca i palenia związanego z aplikacją kapsaicyny. W ostatnio przeprowadzonych badaniach klinicznych oceniano także stężone, 8-procentowe preparaty kapsaicyny stosowanej miejscowo [23, 24]. W badaniu Backonja i wsp. [23] zaobserwowano, że jedna, 60-minutowa aplikacja 8-procentowej kapsaicyny powoduje istotne ograniczenie bólu trwające 2–8 tygodni, w porównaniu z grupą kontrolną, w której stosowano niskie stężenia (0,04%) kapsaicyny [23]. Trwają próby kliniczne nad preparatami wysoko stężonej kapsaicyny stosowanej w połączeniu z lekami znieczulającymi miejscowo (NCT00916942) [12]. Mimo wysokiego stężenia kapsaicyny preparaty te są stosunkowo dobrze tolerowane, wykazując minimalną liczbę działań niepożądanych [23, 24].

Polineuropatia cukrzycowa

Polineuropatia cukrzycowa jest jednym z najczęściej występujących późnych powikłań cukrzycy. Zazwyczaj przyjmuje postać polineuropatii czuciowo-ruchowej, będącej przyczyną dolegliwości bólowych zlokalizowanych w dystalnych częściach kończyn. Pacjenci zgłaszają najczęściej: symetryczne dolegliwości bólowe samoistne i napadowe, pieczenie, mrowienie — początkowo w okolicy stóp, następnie obejmujące także dłonie (w postaci „skarpetek i rękawiczek”), nasilające się bądź pojawiające się w nocy i pod wpływem stresu. Zespół objawów uzupełniają: allodynia, hiperalgezia, osłabienie siły mięśniowej oraz osłabienie lub zniesienie czucia wibracji, dotyku, bólu i temperatury [25].

Leczenie ukierunkowane na patogenezę

Wiele dowodów wskazuje na rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie polineuropatii cukrzycowej. Dlatego w jej leczeniu stosowane są zarówno leki ukierunkowane na procesy prowadzące do jej rozwoju, jak również leki działające objawowo i powodujące zmniejszenie bólu i poprawę jakości życia chorych. Spośród leków ukierunkowanych na patogenezę polineuropatii cukrzycowej w zastosowaniu klinicznym są obecnie 2 leki — kwas α -liponowy, szeroko stosowany na całym świecie, oraz epalrestat, zarejestrowany wyłącznie w Japonii i Indiach. Przeprowadzono wiele badań klinicznych potwierdzających skuteczność kwasu α -liponowego stosowanego w dawce 600 mg na dobę w leczeniu polineuropatii cukrzycowej, notując dobry profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję leku (m. in. badania SYDNEY, SYDNEY2) [26]. Na etapie badań klinicznych są obecnie inne leki, między innymi inhibitor reduktazy aldozy — ranirestat, C-peptyd, ruboksystauryna i inne [25].

Leki przeciwdepresyjne

Skuteczność TCA w leczeniu polineuropatii cukrzycowej jest od dawna potwierdzana w wielu badaniach klinicznych, ponieważ po raz pierwszy wprowadzono je do terapii około 30 lat temu. Dla amitryptyliny w leczeniu polineuropatii cukrzycowej współczynnik NNT wynosi 2,1, natomiast dla leków, które głównie hamują wychwyt zwrotny noradrenaliny — 2,5 [27]. W czterech badaniach klasy I SSRI oraz mianseryna powodowały niewielkie i niemające znaczenia klinicznego złagodzenie bólu [9, 27], natomiast selektywne SNRI, takie jak wenlafaksyna i duloksetyna, okazały się skuteczne, chociaż ich skuteczność wydaje się na ogół umiarkowana. Skuteczność i bezpieczeństwo duloksetyny

stosowanej w dawce 60 mg na dobę i 120 mg na dobę przez 12 tygodni oceniano w 3 przeprowadzonych ostatnio badaniach klinicznych [28–30]. We wszystkich tych badaniach średnie wartości natężenia bólu różniły się istotnie statystycznie w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, zarówno w przypadku dawki 60 mg na dobę, jak i 120 mg na dobę. Odsetek pozytywnej odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako ponad 50-procentowa ulga w bólu, wynosił odpowiednio 48,2% przy dawce 120 mg na dobę oraz 47,2% przy dawce 60 mg na dobę, co pozwoliło określić wartość NNT dla dawki 120 mg na dobę na 4,9, zaś dla dawki 60 mg na dobę — na 5,3. Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi były: nudności, senność, zawroty głowy, zaparcia, suchość w jamie ustnej i brak apetytu. Objawy te mają zazwyczaj umiarkowane nasilenie i są przemijające, a ponadto można je zminimalizować przez powolne, stopniowe zwiększanie dawek leku. Skuteczność wenlafaksyny w leczeniu bólu towarzyszącego polineuropatii cukrzycowej oceniano w przeprowadzonym ostatnio badaniu, którym objęto 244 chorych. Ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo dwóch dawek wenlafaksyny, a mianowicie 75 mg na dobę oraz 150–225 mg na dobę podawanej przez 6 tygodni. Po tym okresie zmniejszenie natężenia bólu wynosiło odpowiednio 32% w grupie chorych przyjmujących 75 mg na dobę oraz 50% w grupie pacjentów, w której stosowano dawkę 150–225 mg na dobę. Wartość NNT wyliczona na podstawie wyników tego badania dla dawki wenlafaksyny 150–225 mg na dobę wyniosła 4,5. Nudności i senność były najczęstszymi działaniami niepożądanymi podczas terapii wenlafaksyną, aczkolwiek u 7 pacjentów stwierdzono istotne klinicznie zmiany w zapisie elektrokardiograficznym (EKG) [31].

Leki przeciwpadaczkowe

Obecnie lekami przeciwpadaczkowymi o najlepiej udowodnionej skuteczności w leczeniu polineuropatii cukrzycowej są gabapentyna i pregabalina. W badaniach klinicznych konsekwentnie są potwierdzane skuteczność i dobra tolerancja gabapentyny oraz pregabaliny w łagodzeniu bólu towarzyszącego polineuropatii cukrzycowej, choć podkreśla się, że w celu uzyskania optymalnego efektu często konieczne jest stosowanie dużych dawek leków, tj. 1800–3600 mg gabapentyny na dobę czy 300–600 mg pregabaliny na dobę [32]. W trwającym 8 tygodni, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym, którym

objęto 165 pacjentów z polineuropatią cukrzycową, stwierdzono statystycznie istotnie niższe wartości natężenia bólu u 60% chorych leczonych gabapentyną. Współczynnik NNT dla gabapentyny określony na podstawie tego badania wyniósł 3,7. Najczęściej stwierdzanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, senność i splątanie [33]. W wielu badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach potwierdzono także skuteczność kliniczną pregabaliny w łagodzeniu bólu towarzyszącego polineuropatii cukrzycowej [34–36]. Efektywność i bezpieczeństwo terapii tym lekiem przeanalizowano między innymi na podstawie oceny 7 badań, którymi objęto łącznie 1510 pacjentów z polineuropatią cukrzycową [37]. U 47% pacjentów leczonych dawką 600 mg pregabaliny na dobę stwierdzono pozytywną odpowiedź na leczenie, definiowaną jako ponad 50-procentowa ulga w bólu. Odsetek ten był wyraźnie mniejszy w przypadku stosowania mniejszych dawek pregabaliny i wynosił, odpowiednio, 39% przy dawce 300 mg na dobę oraz 27% przy dawce 150 mg na dobę. Wartości współczynnika NNT wynosiły odpowiednio do zastosowanej dawki: 4,0, 5,9 i 12,0. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy (22%), senność (12,1%), obrzęki obwodowe (10%), bóle głowy (7,2%) i zwiększenie masy ciała (5,4%) [37].

Pozostałe leki z grupy leków przeciwpadaczkowych, takie jak: karbamazepina, topiramata, lamotrygina, okskarmazepina i kwas walproinowy, nie mają ugruntowanej pozycji; nie ma także wystarczającej liczby badań potwierdzających ich skuteczność i bezpieczeństwo, nie są więc obecnie rekomendowane w obowiązujących zaleceniach towarzystw naukowych. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami leczenia bólu neuropatycznego z 2010 roku są one zaliczane do grupy leków trzeciego rzutu i zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie tolerują (z racji niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych) lub nie odpowiadają w satysfakcjonującym stopniu (niewystarczająca skuteczność kliniczna) na leki pierwszego i drugiego rzutu [5].

Opioidy

W obowiązujących wytycznych dotyczących leczenia bólu neuropatycznego tramadol i silne opioidy zalicza się do leków drugiego rzutu. Mimo dobrej skuteczności opioidów w wielu zespołach bólu neuropatycznego, niejednokrotnie porównywalnej lub przewyższającej skuteczność TCA lub gabapentyny/pregabaliny, są one zarezerwowane

dla chorych, którzy nie odpowiadają na terapię lekami pierwszego rzutu lub jej nie tolerują. Zalecenia te są podyktowane obawami dotyczącymi bezpieczeństwa długotrwałego stosowania opioidów — głównie ryzyka wywoływania przez nie zaburzeń immunologicznych, hormonalnych, wystąpienia hiperalgezji poopioidowej, ryzyka nadużywania opioidów oraz rozwoju uzależnienia [5]. Skuteczność tramadolu w leczeniu bólu towarzyszącego polineuropatii cukrzycowej potwierdzono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych [38, 39], a jego długoterminowy efekt — w jednym, trwającym 6 miesięcy badaniu obserwacyjnym [40]. Stosuje się go najczęściej w dawce 200–400 mg na dobę; wartość współczynnika NNT określono na 3,4 [4]. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są senność, nudności, zaparcia, bóle i zawroty głowy.

Silnym opioidem, którego skuteczność oceniano u pacjentów z polineuropatią cukrzycową, jest oksykodon. W przeprowadzonych kilka lat temu dwóch randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność oksykodonu w łagodzeniu bólu towarzyszącego polineuropatii cukrzycowej [41, 42]. Wartość współczynnika NNT określono na 2,6, a najczęściej występującymi objawami niepożądanymi były: senność, nudności, zaparcia i bóle głowy. W prospektywnym badaniu kohortowym, którego wyniki opublikowano w ubiegłym roku, poddano ocenie łączne zastosowanie oksykodonu i pregabaliny u 403 pacjentów z bólem neuropatycznym, w tym u chorych z polineuropatią cukrzycową. Stwierdzono lepszą kontrolę bólu w przypadku zastosowania mniejszych dawek każdego z leków w porównaniu z monoterapią, a dzięki temu — lepszą tolerancję leczenia i poprawę jakości życia pacjentów [43]. To ostatnie badanie jest jednym z wielu przeprowadzonych w ostatnich latach, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo łącznego stosowania leków z różnych grup, między innymi leków przeciwdrgawkowych i opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego. W swoim badaniu Gilron i wsp. [44], którego wyniki opublikowano w 2005 roku, poddali analizie łączne zastosowanie gabapentyny i morfiny w leczeniu bólu neuropatycznego. Stwierdzili dobrą skuteczność i profil bezpieczeństwa tak skonstruowanej terapii, sugerując addytywny efekt obu leków [44].

Inne opcje terapeutyczne

Leczenie polineuropatii cukrzycowej jest często nieefektywne z powodu systemowych działań nie-

pożądanych stosowanych leków. Dlatego też interesującą opcją terapeutyczną w tej grupie pacjentów są leki stosowane miejscowo, takie jak: 5-procentowa lidokaina, kapsaicyna czy azotany. W jednym z przeprowadzonych ostatnio badań, w których oceniano skuteczność i tolerancję plastrów z 5-procentową lidokainą, obserwacji poddano 56 pacjentów z bolesną polineuropatią cukrzycową. U chorych tych przez 3 tygodnie stosowano plastry z 5-procentową lidokainą (maksymalnie 4 plastry przez 18 h) i stwierdzono istotne zmniejszenie natężenia bólu oraz poprawę jakości życia pacjentów. Poprawa kontroli bólu dzięki zastosowaniu plastrów umożliwiła ponadto zmniejszenie dawek stosowanych równolegle leków (przeciwdepresyjnych, przeciwdrgawkowych, opioidów). Nie zaobserwowano działań niepożądanych prowadzonej terapii [45]. Wyniki przytoczonego badania wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach obejmujących większe grupy chorych. Dalsze badania są także konieczne w celu przeprowadzenia oceny skuteczności w łagodzeniu objawów bolesnej polineuropatii cukrzycowej stosowanej miejscowo kapsaicyny oraz azotanów.

Ból ośrodkowy

Ból ośrodkowy jest spowodowany pierwotnym uszkodzeniem lub dysfunkcją OUN i zwykle powiązany z nieprawidłową wrażliwością na temperaturę oraz bodźce uszkadzające. Obszar występowania bólu jest zazwyczaj neuroanatomicznie skorelowany z obszarem uszkodzenia mózgu lub rdzenia kręgowego i może obejmować całą lub większą część jednej strony ciała, część ciała poniżej pewnego poziomu (np. dolną połowę ciała) lub może być ograniczony do określonej okolicy ciała (np. części jednej kończyny, twarzy). Najczęściej występujące i opisywane zespoły bólu ośrodkowego to ból ośrodkowy po udarze mózgu (CPSP, *central post-stroke pain*) oraz ból po urazie rdzenia kręgowego (SCI, *spinal cord injury*).

Ból ośrodkowy po udarze mózgu

Każdy rodzaj uszkodzenia mózgu — zarówno krwotok, jak i niedokrwienie — może doprowadzić do powstania bólu ośrodkowego. Częstość jego występowania ocenia się różnie. Na podstawie analizy 207 pacjentów po udarze mózgu stwierdzono występowanie bólu w pierwszym roku u 8% z nich; w innych źródłach podawany zakres wartości to 1–11% [46]. Ból występuje niekiedy bezpośrednio po zadziałaniu czynnika powodującego uszkodzenie OUN, ale znacznie częściej pojawia-

nie się bólu jest opóźnione o tygodnie, miesiące, a nawet lata od zachorowania. U części pacjentów samoistny, piekący, kłujący lub ściskający ból ma stałe natężenie, natomiast u około 1/3 chorych objawy okresowo się zaostrzają, pojawiają się napady bardzo silnego, strzelającego, palącego, kłującego bólu. Mogą być one wywołane przez czynniki emocjonalne, niepokój, stres, silne bodźce wzrokowe lub słuchowe. Z czasem u części chorych trwający latami ból nasila się i jest coraz gorzej przez nich tolerowany. W zależności od rodzaju i miejsca uszkodzenia towarzyszą mu inne objawy neurologiczne: niedowład, porażenie, zaburzenia mowy, drżenie, niekiedy drgawki. Często u chorych występuje także niedoczulica lub inne zaburzenia czucia oraz allodynia, którą stwierdza się u 2/3 pacjentów [47].

Leki przeciwdepresyjne

Efektywność amitryptyliny w leczeniu bólu po udarze mózgu (CPSP) oceniano w trójfazowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w którym porównano skuteczność amitryptyliny, karbamazepiny i placebo [48]. Amitryptylinę stosowano w dawce do 75 mg na dobę, a karbamazepinę — do 800 mg na dobę. Amitryptylina istotnie skuteczniej łagodziła ból w porównaniu z karbamazepiną i placebo; wartość NNT dla amitryptyliny określono na 1,7. Najczęściej występującymi objawami niepożądanymi były suchość w jamie ustnej i zmęczenie [49]. Nie wykazano natomiast skuteczności amitryptyliny w zapobieganiu bólowi ośrodkowemu po udarze wzgórza [48]. Inny lek przeciwdepresyjny — fluwoksamina (SSRI), stosowany w dawce do 125 mg u 31 pacjentów z bólem poudarowym, był skuteczny u chorych, którzy doznali udaru w ostatnim roku, efekt ten nie wiązał się jednak z przeciwdepresyjnym działaniem leku. Nie wykazano natomiast skuteczności innego leku z grupy leków przeciwdepresyjnych — citalopramu, zastosowanego w małej grupie pacjentów z bólem ośrodkowym [50].

Leki przeciwpadaczkowe

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu wykazano skuteczność lamotryginy w leczeniu bólu po udarze mózgu (CPSP). Lek w stopniowo zwiększanych dawkach, od 50 do 200 mg na dobę, zastosowano u 30 pacjentów. Uzyskano istotną statystycznie, rzędu 30%, redukcję bólu wywołanego, spontanicznego oraz allodyni i dyzestezji. Głównymi działaniami niepożądanymi były wysypka i bóle głowy [51]. Gabapentynę oce-

niano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu, którym objęto 305 pacjentów z bólem przewlekłym, w tym 9 chorych z CPSP. Obserwacje prowadzono przez 8 tygodni. Gabapentynę stosowano w dawkach stopniowo zwiększanych do 1800–2400 mg na dobę. Stwierdzono 21-procentową redukcję bólu w grupie chorych przyjmujących gabapentynę w porównaniu z 14-procentową w grupie przyjmującej placebo, różnice te nie były jednak istotne statystycznie. Gabapentyna była dobrze tolerowana, a najczęściej występującymi objawami niepożądanymi były zawroty głowy i senność [52]. W przeprowadzonych ostatnio, trwającym 4 tygodnie badaniu oceniono skuteczność pregabaliny w leczeniu bólu ośrodkowego. Badaniem objęto 19 pacjentów po udarze mózgu i 21 pacjentów po urazie rdzenia kręgowego. Pregabalina skutecznie łagodziła ból, zarówno w grupie z uszkodzeniem mózgu, jak i rdzenia kręgowego, a wartość współczynnika NNT określono na 3,3 [53]. Nie znaleziono natomiast przekonujących dowodów na skuteczność innych leków przeciwdepresyjnych: fenytoiny, zonisamidu i topiramatu w leczeniu bólu po udarze mózgu.

Inne leki

Silne opioidy (morfina, leworfanol) nie są skuteczne w leczeniu bólu po udarze mózgu (CPSP), nie badano natomiast efektu tramadolu w większych grupach pacjentów z bólem poudarowym. Dożylnie podawana lidokaina może być skuteczna w tej grupie chorych, ale przez krótki czas. W małym badaniu krzyżowym, w którym uczestniczyło 11 pacjentów z bólem ośrodkowym, nie stwierdzono skuteczności meksyletyny podawanej w dawce 450 mg na dobę. Ketamina stosowana w małych dawkach (do 25 mg) może być skuteczna w terapii bólu poudarowego u chorych niereagujących na inne leki, aczkolwiek efekt obserwowany w badaniu był krótkotrwały — utrzymywał się niespełna godzinę [47].

Ból po urazie rdzenia kręgowego

Ból bardzo często towarzyszy urazom rdzenia kręgowego. Szacuje się, że 2/3 chorych po takim urazie doświadcza bólu w ogóle, przy czym u 1/3 z nich ból jest bardzo silny [54]. U większości chorych pojawia się on w ciągu pierwszych 6 miesięcy po urazie, niekiedy jednak jego wystąpienie może być opóźnione w czasie i ból może się po raz pierwszy pojawić po kilku latach od urazu. Ból jest zazwyczaj palący, kłujący, ściskający i często towarzyszy mu allodynia. Inne zaburzenia, takie jak

parestezje czy dyzestezje, mogą się pojawiać spontanicznie lub być wywoływane przez dotyk albo zmianę pozycji ciała. U części pacjentów charakter i natężenie bólu są stałe, aczkolwiek niektórzy chorzy doświadczają niekiedy wręcz dramatycznych zmian natężenia i charakteru bólu oraz związanego z nim cierpienia.

Leki przeciwpadaczkowe

Gabapentyna i pregabalina są lekami pierwszej rzutu w terapii SCI. Levendoglu i wsp. [55] w badaniu trwającym 6 miesięcy, którym objęto 20 pacjentów po urazie rdzenia kręgowego, zaobserwowali istotne statystycznie ograniczenie bólu w grupie chorych otrzymujących gabapentynę. To i wsp. [56] stwierdzili istotne statystyczne zmniejszenie bólu u 76% pacjentów z bólem rdzeniowym leczonych gabapentyną. W badaniach klinicznych pregabalina okazuje się również skuteczna w leczeniu bólu po urazie rdzenia kręgowego (SCI). Siddall i wsp. [57] przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniali skuteczność pregabaliny stosowanej w dawce 150–600 mg na dobę. Zaobserwowali istotnie większą redukcję bólu i poprawę snu w grupie chorych leczonych pregabaliną [57]. Vranken i wsp. [53] także stwierdzili istotne statystycznie zmniejszenie bólu oraz poprawę jakości życia u chorych leczonych stopniowo zwiększającymi dawkami pregabaliny. Zarówno gabapentyna, jak i pregabalina są lekami stosunkowo dobrze tolerowanymi, powodującymi niewielką liczbę, zazwyczaj przemijających, objawów niepożądanych. Ich zaletą jest ponadto niewielka liczba interakcji lekowych oraz brak toksyczności narządowej. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano natomiast istotnej skuteczności innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak: lamotrygina, kwas walproinowy i lewetiracetam w leczeniu bólu po urazie rdzenia kręgowego (SCI).

Leki przeciwdepresyjne

W badaniach klinicznych analizowano skuteczność amitryptyliny i trazodonu w leczeniu SCI. Spośród leków przeciwdepresyjnych amitryptylina wydaje się wykazywać pewną skuteczność w terapii pacjentów z bólem rdzeniowym. Rintala i wsp. [58] przeprowadzili badanie u 22 pacjentów, w którym porównano skuteczność amitryptyliny i gabapentyny w porównaniu z placebo stosowanym w grupie kontrolnej. Autorzy nie stwierdzili istotnych różnic między grupą leczoną amitryptyliną i gabapentyną; natężenie bólu było istotnie mniejsze w grupie poddanej terapii ami-

tryptyliną i gabapentyną niż w grupie przyjmującej placebo. Amitryptylina była skuteczna w grupie pacjentów ze współistniejącą depresją [58].

Inne leki

W przeprowadzonym przez Norrbrink i wsp. [59] badaniu klinicznym tramadol okazał się skuteczny nie tylko w łagodzeniu bólu rdzeniowego, ale także w zakresie poprawy nastroju, snu i jakości życia leczonych nim pacjentów. Nie ma badań, w których oceniono by efektywność stosowanych doustnie silnych opioidów w leczeniu bólu po urazie rdzenia kręgowego (SCI). Potencjalne ryzyko rozwoju uzależnienia oraz brak dowodów na ich skuteczność sprawiają, że nie są zalecane w grupie chorych z bólem rdzeniowym. Natomiast łączne podawanie morfiny i klonidyny drogą podopajęczynówkową w przeprowadzonym przez Uhle i wsp. [60] badaniu zmniejszyło natężenie bólu. Podobnie baklofen podawany podopajęczynówkowo zmniejsza spastyczność oraz nasilenie bólu związanego ze spastycznością po urazie rdzenia kręgowego [61]. W przeprowadzonym ostatnio badaniu wykazano ponadto skuteczność toksyny botulinowej w leczeniu bólu rdzeniowego, głównie w mechanizmie zmniejszenia spastyczności oraz najprawdopodobniej poprzez zahamowanie uwalniania substancji P, a także innych neuromodulatorów [62].

PIŚMIENNICTWO

- Butera J.A. Miniperspectives: recent approaches in the treatment of neuropathic pain. *J. Med. Chem.* 2007; 11: 2543–2546.
- Wordliczek J., Dobrogowski J. Mechanizmy powstawania bólu. W: Leczenie bólu. Wordliczek J., Dobrogowski J. (red.). PZWL, Warszawa 2007: 11–27.
- Consensus guidelines: treatment planning and options. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81 (supl. 4): 12–25.
- Attal N., Grucco G., Haanpaa M. i wsp. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 1153–1169.
- 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 (supl.): 3–14.
- Opstelten W., Mauritz J.W., de Wit N.J. i wsp. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Farm. Pract.* 2002; 19: 471–475.
- Dobrogowski J., Wordliczek J. Neuropatyczne zespoły bólowe. W: Wordliczek J., Dobrogowski J. (red.). Leczenie bólu. PZWL, Warszawa 2007: 233–254.
- Hempenstall K., Nurmikko T.J., Johnson R.W., A'Hern R.P., Rice A.S. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med.* 2005; 2: e164.
- Saarto T., Wiffen P.J. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. Issue 4. Art. No.: CD005454. DOI:10.1002/1465858. CD005454.pub2.
- Dubinsky R.M., Kabbani H., El-Chami Z., Boutwell C., Ali H. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia. An evidence-based report of the Quality Standards Committee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 63: 959–965.
- Ray W.A., Meredith S., Thapa P.B. i wsp. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004; 75: 234–241.
- Delaney A., Colvin L.A., Fallon M.T. i wsp. Postherpetic neuralgia: from preclinical models to the clinic. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 630–637.
- Zin C.S., Nissen L.M., Smith M.T., O'Callaghan J.P., Moore B.J. An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *CNS Drugs* 2008; 22: 417–442.
- Rowbotham M., Harden N., Stacey B., Bernstein P., Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837–1842.
- Rice A.C.R., Maton S. Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2001; 94: 215–224.
- Nurmikko T.J. Postherpetic neuralgia. W: Stannard C., Kalso E., Ballantyne J. (red.). Evidence-based chronic pain management. Blackwell Publishing, Chichester 2010: 222–236.
- Dworkin R.H., Corbin A.E., Young J.P. Jr i wsp. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274–1283.
- Sabatowski R., Galvez R., Cherry D.A. i wsp. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 109: 26–35.
- Van Seventer R., Feister H.A., Young J.P. i wsp. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13 week, randomized trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 2: 375–384.
- Watson C.P., Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837–1841.
- Boureau F., Legallicier P., Kabir-Ahmadi M. Tramadol in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323–331.
- Davies P.S., Galer B.S. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004; 64: 937–947.
- Backonja M., Wallace M.S., Blonsky E.R. i wsp. NGX-4010 C116 Study Group. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1106–1112.
- Binder A., Baron R. Postherpetic neuralgia: fighting pain with fire. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1077–1078.
- Obrosova I.G. Diabetic painful and insensate neuropathy: pathogenesis and potential treatments. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 638–647.
- Ziegler D., Ametov A., Baronov A. i wsp. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365–2370.
- Sindrup S.H., Otto M., Finnerup N.B., Jensen T.S. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2005; 96: 399–409.
- Goldstein D.J., Lu Y., Detke M.J., Lee T.C., Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109–118.
- Raskin J., Pritchett Y.L., Wang F. i wsp. A double-blind randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005; 6: 346–356.
- Wernicke J.F., Pritchett Y.L., D'Souza D.N. i wsp. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411–1420.
- Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R., Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110: 697–706.
- Backonja M., Glanzman R.L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin. Ther.* 2003; 25: 81–104.
- Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. i wsp. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831–1836.
- Rosenstock J., Tuchman M., La Moreaux L., Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628–638.
- Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L., Poole R.M. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104–2110.
- Richter R.W., Portenoy R., Sharma U. i wsp. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Pain* 2005; 6: 253–260.
- Freeman R., Rosenstock J., Emir B., Durso-Deeruz E. Pooled analysis of 7 randomized, controlled trials of pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): efficacy, safety, tolerability. *Diabetologia* 2007; 50 (supl. 1): 62–63.

38. Harati Y., Gooch C., Swenson M. i wsp. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842–1846.
39. Sindrup S.H., Andersen G., Madsen C. i wsp. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85–90.
40. Harati Y., Gooch C., Swenson M. i wsp. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J. Diabetes Complications* 2000; 14: 65–70.
41. Gimbel J.S., Richards P., Portenoy R.K. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927–934.
42. Watson C.P., Moulin D., Watt-Watson J., Gordon A., Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71–78.
43. Gatti A., Sabato A.F., Occhioni R., Baldeschi G.C., Reale C. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur. Neurol.* 2009; 61: 129–137.
44. Gilron I., Bailey J.M., Tu D. i wsp. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 2005; 31: 1324–1334.
45. Barbano R.L., Herrmann D.N., Hart-Gouleau S. i wsp. Effectiveness, tolerability, and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 914–918.
46. Boivie J. Central pain. W: McMahon S.B., Koltzenburg M. (red.). *Textbook of pain*. Elsevier Churchill Livingstone, London 2006: 1057–1074.
47. Kumar B., Kalita J., Kumar G., Misra U.K. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Pain Medicine* 2009; 5: 1645–1657.
48. Lampl C., Yazdi K., Roper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central post-stroke pain: preliminary results 39 patients in a placebo-controlled, long-term study. *Stroke* 2002; 33: 3030–3032.
49. Leijon G., Boivie J. Central post-stroke pain: a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27–36.
50. Vestergaard K., Andersen G., Jansen T.S. Treatment of central post stroke pain with selective serotonin reuptake inhibitor. *Eur. J. Neurol.* 1996; 3: 169.
51. Vestergaard K., Andersen G., Gottrup H., Kristensen B.T., Jensen T.S. Lamotrygine for central poststroke pain; a randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184–190.
52. Chen B., Stitik T.P., Foye P.M., Nadler S.F., DeLissa J.A. Central post stroke pain syndrome: yet another use for gabapentin? *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2002; 81: 718–720.
53. Vranken J.H., Dijkgraaf M.G., Kruis R.M. i wsp. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of flexible-dose regimen. *Pain* 2008; 136: 150–157.
54. Teasell R.W., Mehta S., Aubut J.A. i wsp. A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2010; 91: 816–831.
55. Levendoglu F., Ogun C.O., Ozerbil O., Ogun T.C., Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743–751.
56. To T.P., Lim T.C., Hill S.T. i wsp. Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002; 40: 282–285.
57. Siddall P.J., Cousins M.J., Otte A. i wsp. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 1792–1800.
58. Rintala D.H., Holmes S.A., Courtade D. i wsp. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2007; 88: 1547–1560.
59. Norrbrink C., Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain* 2009; 25: 177–184.
60. Uhle E.I., Becker R., Gatscher S., Beralanffy H. Continuous intrathecal clonidine administration for the treatment of neuropathic pain. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2000; 91: 1493–1498.
61. Loubser P.G., Akman N.M. Effects of intrathecal baclofen on chronic spinal cord injury pain. *J. Pain Symptom Manage.* 1996; 12: 241–247.
62. Marciniak C., Rader L., Gagnon C. The use of botulinum toxin for spasticity after spinal cord injury. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2008; 87: 312–317.