

Smjernice Europske federacije neuroloških društava (EFNS) za farmakološko liječenje neuropatske boli

Mira Fingler

Predsjednik Hrvatskog društva za liječenje boli

HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEČENJE BOLI, rukovodeći se preporukama Europske federacije neuroloških društava (EFNS), prihvatilo je smjernice EFNS-a za farmakološko liječenje neuropatske boli. U vremenu medicine temeljene na dokazima, prihvaćene smjernice predstavljaju osnovu racionalnog liječenja neuropatske boli. Donošenje smjernica nužan je korak na putu sveobuhvatnog interdisciplinarnog liječenja boli, unapređenja stručnog rada te kvalitete života bolesnika

Naslov izvornika:

N. Attal, G. Cruccu, M. Haanpää, P. Hansson, T. S. Jensen, T. Nurmikko, C. Sampaio, S. Sindrup and P. Wifien; EFNS Task Force. **EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain.** European Journal of Neurology 2006,13:1153-69.

Urednički odbor hrvatskog izdanja:

Prim. mr. sc. Ante Barada, dr.med., Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac, Zagreb

Mira Fingler, dr. med., Klinička bolnica Osijek

Doc. dr. sc. Ivan Bielen, dr. med., Klinika za neurologiju Opće bolnice „Sveti Duh“, Zagreb

Hrvatsko društvo za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora

Tajništvo (Secretary): KB Osijek, J. Huttlera 4, 31 000 Osijek

Telefon: 031/511-532, Fax: 031/512-237

E-mail: flngler.mira@kbo.hr

Smjernice Europske federacije neuroloških društava (EFNS) za farmakološko liječenje neuropatske boli

N. Attal^{a,b}, G. Cruccu^{a,c}, M. Haanpää^{a,d}, P. Hansson^{a,e}, T. S. Jensen^{a,f}, T. Nurmikko^g, C. Sampaio^h, S. Sindrupⁱ i P. Wiffen^j

^aEFNS Panel Neuropathic Pain; ^bINSERM U-792, Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP and Université Versailles-Saint-Quentin, Boulogne-Billancourt, France; ^cDepartment of Neurological Sciences, La Sapienza University, Rome, Italy; ^dDepartments of Anaesthesiology and Neurosurgery, Pain Clinic, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; ^eDepartment of Molecular Medicine and Surgery, Section of Clinical Pain Research and Pain Center, Department of Neurosurgery, Karolinska Institute, University Hospital, Stockholm, Sweden; ^fDepartment of Neurology and Danish Pain Research Center, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ^gPain Research Institute, Division of Neurological Science, School of Clinical Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK; ^hInstituto de Farmacologia e Terapeutica Geral, Lisbon School of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal; ⁱDepartment of Neurology, Odense University Hospital, Odense, Denmark; ^jCochrane Pain & Palliative Care Review Group, Oxford, UK

SAŽETAK Liječenje neuropatske boli i dalje nije riješeno na zadovoljavajući način unatoč izrazito velikom broju slučajeva. Radna skupina EFNS-a imala je za cilj procijeniti postojeće dokaze o farmakološkom liječenju neuropatske boli. Studije su identificirane prvo pretraživanjem baze podataka Cochrane, a zatim Medline. Studije su klasificirane prema etiologiji bolesti. Analizirane su sve kontrolirane studije klase I i II (prema klasifikaciji dokaza EFNS-a), dok su studije niže klase razmatrane samo u slučajevima u kojima nisu postojale one više razine. Analizirana je samo terapija koja se mogla ambulantno primjenjivati. Posebno se istraživalo učinke na simptome/znakove boli, kvalitetu života i komorbiditet. Većina randomiziranih kontroliranih studija uključivala je bolesnike s postherpetičnom neuralgijom (PHN) i bolnom polineuropatijom (PPN), uglavnom uzrokovanom šećernom bolešću. Veliki broj studija klase I osigurao je dokaz razine A o učinkovitosti tricikličkih antidepresiva, gabapentina, pregabalina i opioida te topičkog lidokaina (u PHN) i novijih antidepresiva, venlafaksina i duloksetina (u PPN). Proveden je mali broj kontroliranih studija kod centralne boli, neuralgije trigeminusa, ostalih bolnih stanja vezanih uz perifernu neuropatiju i neuropatske boli višestruke etiologije. Glavna periferna bolna stanja slično su dobro reagirala na tricikličke antidepresive, gabapentin i pregabalin, međutim neka stanja, kao primjerice HIV-u pridružena polineuropatija, teže reagiraju na terapiju. Postoji premalo studija centralne boli, kombinirane terapije i izravne usporedbe dvaju lijekova. Predlažemo da se u budućim ispitivanjima standardiziranim metodama procijeni kvaliteta života i simptomi ili znakovi boli.

KLJUČNE RIJEČI Centralna bol, neuropatska bol, bolni simptomi, bolna neuropatija, farmakološko liječenje, postherpetična neuralgija, kvaliteta života, neuralgija trigeminusa

Primljeno 29. prosinca 2005.

Prihvaćeno 4. siječnja 2006.

KORESPONDENCIJA N. Attal, Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France (tel.: +33 149 09 4434; fax: +33 149 09 4435; e-mail: nadine.attal@apr.aphop-aris.fr)

Ovaj članak dio je trajne medicinske izobrazbe i može se, zajedno s pripadajućim pitanjima, naći na internetu na: <http://www.blackwellpublishing.com/products/journals/ene/mcqs>.

Potvrdu za točne odgovore na pitanja izdaje EFNS.

POZADINA I CILJEVI

Unatoč značajnom porastu broja randomiziranih, placebo kontroliranih studija neuropatske boli tijekom posljednjih nekoliko godina, farmakološko liječenje neuropatske boli daleko je od zadovoljavajućeg, jer se kod manje od polovice bolesnika postiže signifikantno poboljšanje s bilo kojim farmakološkim preparatom.^{1,2} Randomizirane kontrolirane studije (RCT) se općenito provode kod bolesnika kategoriziranih prema etiologiji boli. Većina RCT-a provedena je kod bolesnika s postherpetičnom neuralgijom (PHN) i bolnom polineuropatijom (PPN), dok se vrlo mali broj studija bavio ostalim perifernim neuropatskim bolima, uključujući neuralgiju trigeminusa (TN), i centralnu bol (CP), a niti jedna nije ispitala bolne radikulopatije. Nedavno su predložene strategije liječenja usmjerene selektivnom liječenju, kojemu je cilj djelovati na pretpostavljene mehanizme boli (strategije temeljene na mehanizmu)^{3,4}; međutim, ovaj pristup je i nadalje teško primjenjiv u kliničkoj praksi.⁵⁻⁷

Premda su nedavno objavljene dobro provedene metaanalize ili sustavni pregledi (SR) neuropatske boli^{1,2,8-11}, još nedostaje stručni konsenzus o smjernicama u farmakološkom liječenju neuropatske boli. Glavni razlog tome može biti heterogenost takve boli u pogledu etiologije, simptoma, znakova i mehanizama u podlozi boli.

Ciljevi naše radne skupine bili su: (1) ispitati sve provedene RCT-e o raznim bolnim neuropatskim stanjima; (2) procijeniti učinak lijekova na simptome boli, kvalitetu života, spavanje i štetne događaje; (3) sastaviti preporuke temeljene na rezultatima tih studija kojima je cilj pomoći kliničarima u izboru liječenja većine bolnih neuropatskih stanja; (4) predložiti nove studije koje bi mogli pomoći u rješavanju neriješenih pitanja.

METODE

Proveli smo početno pretraživanje centralne baze podataka biblioteke Cochrane. Kad god pretraživanjem te baze nismo pronašli studije najviše razine za određeno bolno stanje neuropatske boli ili za lijek za koji se pretpostavljalo da je djelotvoran u liječenju neuropatske boli, proširili smo pretraživanje korištenjem Medlinea i drugih elektroničkih baza podataka (od 1966. do danas), kao i provjeravanjem popisa literature objavljenih u metaanalizama, preglednim člancima i ostalim kliničkim izvješćima. Nadalje, da bismo dobili najnovije podatke, zamolili smo sve farmaceutske tvrtke koje proizvode lijekove na ovom području da nam omoguće uvid u studije koje još nisu objavljene (Dodatak A). Sva izvješća dobivena na taj način pridružena su ostalima radi probira.

U namjeri da neurolozima osigura jasne indikacije za farmakološko liječenje najproučavanijih oblika neuropatske boli, radna skupina je odlučila posvetiti zasebna poglavlja bolnoj polineuropatiji, PHN-u, TN-u i CP-u [ozljeda kralješnične moždine (SCI), bol nakon moždanog udara i multipla skleroza (MS)], ali i istražiti i izvijestiti o drugim, manje istraženim neuropatskim

stanjima (posttraumatskim ili postoperativnim ozljedama živaca, fantomskoj boli odstranjenog uda, Guillain-Barréovom sindromu) kao i o neuropatskoj boli višestruke etiologije. Izrada svakog poglavlja dodijeljena je dvoma sudionicima radne skupine.

Klasifikacija dokaza

Klasifikacija dokaza i preporuka provodila se prema standardima EFNS-a.¹² Dodatno, klasa I ne odnosi se samo na odgovarajuće prospektivne RCT-e, nego i na odgovarajuće SR-e.

Kriteriji uključivanja i isključivanja

Uključene studije su udovoljavale sljedećim kriterijima: (1) randomizirane ili nerandomizirane, ali kontrolirane studije klase I ili II (studije niže razine su se procjenjivale u slučajevima kada nisu bile dostupne one više razine); (2) ublažavanje boli kao primarni ishod, mjeren validiranim skalama; (3) minimalni uzorak od 10 bolesnika; (4) jasno definirano trajanje liječenja i praćenje; (5) liječenje procjenjivano u ponavljanim dozama tijekom najmanje tjedan dana; (6) liječenje izvedivo u ambulantnim uvjetima (i.v., supkutana ili intratekalna terapija ili blokada živca nisu uzeti u obzir); (7) procjenjivanje lijekova koji su trenutno u uporabi ili novih u 3. fazi kliničkih ispitivanja; (8) uključivanje bolesnika čija je bol posljedica nedvojbene ozljede/bolesti živčanog sustava¹³ ili idiopatske TN; (9) literaturni navodi cijelih članaka na engleskom, danskom, francuskom, finskom, njemačkom, talijanskom, portugalskom ili španjolskom jeziku.

Isključni kriteriji bili su duplicirane serije bolesnika, nekontrolirane studije, bol bez dokazanog oštećenja živca kao što je atipična facijalna bol, CRPS tipa I ili bol u leđima, nevalidirane ili nekonvencionalne mjere ishoda, nefarmakološke intervencije, liječenje usmjereno izravno na bolest ili preventivno liječenje.

Odabrani podaci iz studija

Iz članaka koji su zadovoljavali naše kriterije pretraživanja analizirali smo ne samo podatke o djelotvornosti kod cjelokupne boli i glavnih nuspojava, već i one o učincima na simptome i znakove boli, kvalitetu života i raspoloženje, kad god su takvi podaci bili dostupni. Također smo obratili pozornost na dosadašnje dobro provedene metaanalize kad analize tih ispitivanja nisu pružile dodatne podatke o navedenim ciljevima ispitivanja. Za studije 1. i 2. klase koristili smo NNT (broj bolesnika potrebnih za liječenje da bi se dobio jedan bolesnik koji reagira na liječenje aktivnim lijekom) s 95% intervalom pouzdanosti (CI) da bismo dobili podatke o sveukupnoj učinkovitosti lijeka. Ukoliko nije drugačije navedeno, NNT smo koristili kod 50%-tnog ublažavanja boli. Ove su vrijednosti izračunate za novije pokuse ili su izdvojene iz nedavnih metaanaliza koje su provodili članovi ove radne skupine^{2,9,14} ili iz baze podataka Cochrane.^{11,15-17} Broj potreban za nanošenje štete (NNH) nismo koristili zbog nedostatka jedinstvenih kriterija za procjenu štetnih događaja.²

REZULTATI

Bolna polineuropatija

Bolna polineuropatija (PPN) je često stanje povezano s neuropatskom boli. Dijabetička polineuropatija je najtipičniji primjer. Bolesnici obično imaju spontane i podražajima izazvane bolove distalne i simetrične distribucije.¹⁸ Iako se jedan ili više simptoma boli karakterističnih za neuropatska stanja pojavljuje kod većine bolesnika, najčešći pojedinačni simptom boli je duboka probadajuća bol.¹⁸ Dijabetička i nedijabetička PPN slične su u pogledu simptomatologije kao i odgovora na liječenje (klasa I SR: 19). Čini se da jedinu iznimku čine zasebno opisane neuropatije prouzročene HIV-om i kemoterapijom.

Antidepresivi. Antidepresivi su nedavno analizirani u dvjema metaanalizama klase I koje su se bavile liječenjem neuropatske boli, uključujući PPN.^{11,14} Dokazi učinkovitosti tricikličkih antidepresiva (TCA: amitriptilin, klomipramin, dezipramin, imipramin, tablica

1) bili su brojni, budući da su prvi put primijenjeni u liječenju PPN-a prije otprilike 30 godina. Većina podataka potječe iz relativno malih ukriženih studija klase I ili II, koji mogu precijeniti učinkovitost. NNT za TCA u liječenju bolne polineuropatije je 2,1 (CI 1,8-2,6) za lijekove s uravnoteženom inhibicijom ponovnog unosa serotonina i noradrenalina i 2,5 (CI 1,9-3,6) za lijekove koji uglavnom inhibiraju ponovni unos noradrenalina (14). U jednoj je studiji amitriptilin bio lagano, ali značajno učinkovitiji od maprotilina (klasa I: 20), dok u drugom nije uočena značajna razlika između klomipramina i dezipramina (klasa I: 21).

Selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina (SSRI) ili mianserin uzrokovali su minimalno i klinički nezadovoljavajuće olakšanje boli u četiri studije klase I (klasa I SR: 11,14), dok su inhibitori ponovnog unosa serotonina-noradrenalina (SNRI) kao što su venlafaksin (150-225 mg/dan) (klasa I: 22,23) i duloksetin (60-120 mg/dan) (klasa I: 24,25) učinkoviti, premda se općenito čini da su njihovi učinci skromni. U studiji izravne usporedbe lijeka kod 33 bolesnika venlafaksin

TABLICA 1. Prevladavajući mehanizam djelovanja glavnih lijekova

Lijek	Prevladavajući mehanizam
Amitriptilin	TCA, uravnotežuje inhibiciju ponovnog unosa monoamina
Kapsaicin (topički)	Depolarizira membrane neurona putem receptora vaniloida tipa 1, inicijalnostimulira, a zatim blokira kožna živčana vlakna
Karbamazepin	Blokira natrijeve kanale
Klomipramin	TCA, uravnotežuje inhibiciju ponovnog unosa monoamina
Dezipramin	TCA, inhibira ponovni unos noradrenalina
Dekstrometorfan	Antagonist receptora za NMDA
Duloksetin	SNRI, inhibira ponovni unos serotonina i noradrenalina
Gabapentin	Veže se na $\alpha 2\delta$ podjedinicu presinaptičkih na električni napon osjetljivih kalcijevih kanala posljedičnom inhibicijom otpuštanja presinaptičkih prijenosnika
Imipramin	TCA, uravnotežuje inhibiciju ponovnog unosa monoamina
Lidokain (topički)	Blokira periferne natrijeve kanale, a time i ektopično izbijanje
Lamotrigin	Inhibira natrijeve kanale i time smanjuje oslobađanje presinaptičkih prijenosnika
Memantin	Antagonist receptora za NMDA
Nortriptilin	Inhibira ponovni unos noradrenalina
Okskarbazepin	Blokira natrijeve i kalcijeve kanale
Oksikodon	Agonist μ -opioidnog receptora
Pregabalin	Veže se na $\alpha 2\delta$ podjedinicu presinaptičkih na električni napon osjetljivih kalcijevih kanala posljedičnom inhibicijom otpuštanja presinaptičkih prijenosnika
Tetrahidrokanabinol	Agonist podtipa CB1 i CB2 kanabinoidnih receptora
Topiramet	Blokira natrijeve kanale i inhibira otpuštanje glutamata djelovanjem na aktivnost receptora AMPA/kainata
Tramadol	Agonist μ -opioidnog receptora i inhibitor ponovnog unosa monoamina
Valproat	Povećava razinu GABA-e u mozgu i pojačava odgovor posredovan GABA-om
Venlafaksin	SNRI, inhibira ponovni unos serotonina-noradrenalina

je bio manje učinkovit u usporedbi s imipraminom kod bolesnika koji su reagirali na liječenje (klasa I: 23). Odgovarajućim doziranjem NNT je 4,6 (CI 2,9-10,6) za venlafaksin (150-225 mg/dan) i 5,2 (CI 3,7-8,5) za duloksetin (60-120 mg/dan).

Antiepileptici. Dvije male ukrižene dvostruko slijepo studije objavljene prije otprilike 30 godina izvijestile su o značajnom učinku karbamazepina (CBZ) na dijabetičku PPN, ali njihove metode i način izvještavanja nisu bili dorasli današnjim standardima (klasa III: 26,27). Jedna mala dvostruko slijepa studija (n=16) izvijestila je o sličnoj učinkovitosti CBZ-a i nortriptilin-flufenazina, međutim mali uzorak mogao je spriječiti uočavanje razlike (klasa II: 28).

Podaci o okskarbazepinu (OXC) u liječenju PPN-a su dvosmisleni, prema procjeni objavljenoj u sažetku s kongresa EFNS-a 2004. godine, te prema još nekoliko neobjavljenih studija s negativnim rezultatima. Unatoč tome, u nedavnoj dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji usporednih skupina koja je trajala 16 tjedana, OXC (300-1800 mg/dan) je imao skromnu, premda značajnu učinkovitost u liječenju dijabetičke PPN s NNT-om od 5,9 (CI 3,2-42,2) (klasa II: 29).

Lamotrigin (LTG) je pokazao značajnu učinkovitost uz NNT od 4,0 (CI 2,1-42) u liječenju dijabetičke PPN (klasa I: 30).

U tri velike kontrolirane studije (klasa I SR: 31) topirammat nije uspio ublažiti simptome dijabetičke PPN, a jedna kasnija studija pronašla je granični učinak, uz NNT od 7,4 (4,3-28,5) (klasa I: 32).

Budući da su podaci o valproatu proturječni, s dvije vrlo pozitivne studije iz iste skupine (NNT=1,5; CI 1,2-2,2) (33,34, klasa II) i jedne negativne (35, klasa I), njegov potencijal u liječenju PPN-a treba dodatno pomno ispitati.

Antiepileptici s najbolje dokumentiranim dokazom učinkovitosti su gabapentin (GBP) 1200-3600 mg/dan i pregabalin 150-600 mg/dan (klasa I: 36-39). Ti lijekovi ublažavaju dijabetičku PPN dosljedno kroz sve studije (ukupni NNT = 3,9, CI 3,2-5,1). Nedostatak većine inicijalnih studija s pregabalinom bilo je isključivanje bolesnika koji nisu reagirali na GBP, što je za posljedicu imalo pojačano uključivanje. Međutim, i dva novija RCT-a klase I koja nisu koristila taj kriterij isto su tako izvijestila o sličnoj učinkovitosti.^{40,41} Samo je jedna kontrolirana studija izravno usporedila GBP (1800 mg/dan) i amitriptilin (75 mg/dan). Zbog nedovoljne veličine uzorka nije bilo moguće utvrditi koji je od ta dva lijeka učinkovitiji, a koji se bolje podnosi (klasa II:42). U jednoj neobjavljenoj studiji usporednih skupina u kojoj se uspoređivalo pregabalin i amitriptilin s placebom, amitriptilin, ali ne i pregabalin, bio je značajno bolji od placeba u primarnim kriterijima ispitivanja, no moguće je da je u studiji došlo do sustavne pogreške zbog značajnih razlika u početnim karakteristikama između dvije aktivno liječene skupine (klasa II: Pfizer, podaci u datoteci).

Opioidi. Oksikodon (prosječna doza 37-60 mg/dan,

raspon 10-99 mg/dan), jedini čisti opioid procjenjivan u liječenju PPN-a, učinkovit je s NNT od 2,6 (CI 1,9-4,1) (klasa I: 43,44). Bolesnicima koji su već uzimali opioide prije, dopušteno je sudjelovanje u ovim studijama, čime je moguće objasniti povećani postotak bolesnika koji su reagirali na opioide te smanjenu incidenciju nuspojava (vidi „Štetni događaji i indikacije za upotrebu“). Tramadol u dozi od 200-400 mg/dan, s opioidnim i monoaminskim učincima, također učinkovito ublažava PPN uz NNT od 3,4 (CI 2,3-6,4) (klasa I: 45,46).

Ostali. Antiaritmik meksiletin nije pridonio značajnom ublažavanju boli kod PPN-a, što je vidljivo u četiri studije klase I-II (klasa I SR: 2). Topički kapsaicin dao je proturječne rezultate u pet ispitivanja klase I-II, pa stoga nisu osigurani dokazi o klinički uvjerljivom ublažavanju bolova u PPN-u (klasa I SR:2). Nadalje, intenzivni osjećaj pečenja, uzrokovan ovim lijekom, smanjuje suradljivost i može biti uzrokom raztkrivanja lijeka. Antagonist NMDA, memantin, nije pokazao uvjerljivu učinkovitost u liječenju PPN-a (klasa I:47), dok je u dvije male studije (47, klasa II:48) uočeno ublažavanje boli tijekom primjene slabog antagonista NMDA deksmetorfan. Učinkovitost levodope je uočena u jednom malom RCT-u (klasa II:49). Ostali lijekovi procjenjivani u liječenju PPN-a (aspirin, NSAR, topički klonidin) imali su ili ograničenu ili nikakvu učinkovitost na temelju studija klase I-II, ili pak nisu bili dostupni za korištenje (klasa I SR: 19).

Neuropatija pridružena HIV-u i neuropatija prouzročena kemoterapijom. RCT-i dviju usporednih skupina nisu ukazivali na poboljšanje simptoma neuropatije pridružene HIV-u pri primjeni LTG-a (300-600 mg/dan), osim u podskupinama bolesnika prema uzimanju popratne antiretroviralne terapije (ART) (klasa I/II: 50,51): studija s najvećim uzorkom (227 bolesnika), koja je koristila stratificiranu randomizaciju, pokazala je učinkovitost u skupini koja je uzimala ART i imala je visoki placebo odgovor u skupini koja nije uzimala ART⁵¹, dok je manja studija pokazala bolje učinke u skupini koja nije uzimala ART.⁵⁰

U ukriženom RCT-u, GBP (titriran do 2400 mg/dan) je ublažio bol i poboljšao spavanje, ali bez značajne razlike u usporedbi s placebom (klasa II:52).

Postoje dokazi iz studija klase I i II da amitriptilin^{53,54}, topički lidokainski flasteri⁵⁵, meksiletin^{54,56} i kapsaicin⁵⁷ nisu učinkoviti.

Jedan RCT klase II proveden za neuropatije izazvane cisplatinom izvijestio je o malom ublažavanju boli ili parestezija (osim tijekom drugog razdoblja liječenja, najvjerojatnije kao posljedice prenesenog učinka) upotrebom nortriptilina (100 mg/dan), međutim veliko ograničenje studije bilo je nedostatak razlikovanja između boli i parestezija.⁵⁸

Kombinirana terapija. Korisnost kombinirane terapije procjenjivana je u dva RCT-a. Najveća studija, koja je uključivala i bolesnike s PHN-om, pokazala je sinergističke učinke kombinacije GBP-a i morfina, s

boljom analgezijom uz manje doze tih dvaju lijekova nego uz bilo koji od ta dva lijeka primijenjena pojedinačno, međutim dodatni učinak kombinirane terapije je slab (klasa I: 59). Još jedna studija usporednih skupina pokazala je nadmoć kombinacije GBP-a i venlafaksina u ublažavanju boli, poboljšanju raspoloženja i kvalitete života u usporedbi s kombinacijom GBP-a i placeba, ali je uzorak bio izrazito malen (11 bolesnika) (klasa II: 39).

Preporuke

Lijekovi za PPN (s izuzetkom polineuropatije pridružene HIV-u) s potvrđenom učinkovitošću u studijima klase I su TCA, duloksetin, venlafaksin, GBP, pregabalin, opioidi i tramadol (razina A). Čini se da uravnoteženi TCA (amitriptilin i imipramin) u odgovarajućim dozama imaju najveću učinkovitost, na temelju NNT-a, međutim većina podataka dobivena je u malim studijama koje mogu precijeniti učinkovitost. Preporučujemo TCA ili GPB/pregabalin kao lijekove prvog izbora. SNRI duloksetin i venlafaksin smatraju se drugim izborom zbog umjerene učinkovitosti, ali su sigurniji i imaju manje kontraindikacija od TCA te bi trebali imati prednost pred njima, osobito kod bolesnika s čimbenicima kardiovaskularnog rizika (vidi „Štetni događaji i indikacije za upotrebu“). Druga/treća linija liječenja uključuje opioide (uz moguća sigurnosna ograničenja kod boli koja nije uzrokovana karcinomom; vidi „Štetni događaji i indikacije za upotrebu“) i LTG (razina B). Liječenje slabijim/nedostatno učinkovitim lijekovima uključuje kapsaicin, meksiletin, OXC, SSRI, topiramid (razina A), memantin, mianserin i topički klonidin (razina B). Za primjenu CBZ-a postoji malo čvrstih dokaza i nedovoljno sigurnosnih istraživanja (vidi „Štetni događaji i indikacije za upotrebu“) (razina C), kao i za korištenje dekstrometorfana i levodope. Dosadašnji rezultati o primjeni valproata su proturječni.

Uočeno je da je polineuropatija pridružena HIV-u otporna na većinu istraživanih lijekova. To je možda posljedica posebnog mehanizma boli u ovom najčešće progresivnom stanju, i/ili visokog odgovora na placebo, uočenog u mnogim studijama. Jedino se LTG pokazao učinkovitim u podskupini bolesnika koji su uzimali ART u jednoj studiji klase I, međutim manja studija klase II objavila je potpuno suprotne rezultate (razina B).

Postherpetična neuralgija

Postherpetična neuralgija je bolna posljedica herpesa zoster. Najvažniji čimbenici rizika za PHN su starija dob i jaka akutna bol. Bolesnici s PHN-om često opisuju trajnu žareću bol, probadajuću ili sijevajuću bol na mahove, kao i dodirnom izazvanu alodiniju koja se uočava u gotovo 90% slučajeva. Kod svakog pojedinog bolesnika, bilo koja komponenta može biti uznemirujuća značajka boli.⁶⁰

Antidepresivi. TCA amitriptilin (prosječne doze 65-100 mg/dan), nortriptilin (prosječno 89 mg) i dezipramin (prosječno 65-73 mg) učinkoviti su u liječenju PHN, što je dokazano u tri studije klase I-II kontrolirane

placebom, sa združenim NNT-om od 2,6 (CI 2,1-3,5) (klasa I SR: 8,9). U dvije male studije izravne usporedbe ustanovljeno je da je antidepresiv maprotilin manje učinkovit od amitriptilina (klasa II: 61), a nortriptilin jednako učinkovit kao amitriptilin, ali s boljom podnošljivošću (klasa II: 62). Nema RCT-a o učinkovitosti SSRI-a ili SNRI-a u liječenju PHN.

Antiepileptici. Gabapentin u dozi od 1800-3600 mg/dan (klasa I: 63,64) i pregabalin u dozi od 150-600 mg/dan (klasa I: 65,66) dosljedno su pokazivali učinkovitost u liječenju PHN uz NNT koji je iznosio 4,4 (CI 3,3-6,1) za GBP i 4,9 (3,7-7,6) za pregabalin (klasa I SR: 9). Vrlo dobri rezultati s valproatom u dozi od 1000 mg su nedavno objavljeni u jednoj studiji s NNT od 2,1 (1,4-4,2) (66, klasa II).

Topičko liječenje. Ponavljana primjena lidokain-skih flastera (5%) pokazala se učinkovitom u liječenju PHN u bolesnika s alodinijom u tri studije kratkog trajanja (do 3 tjedna) kontrolirane placebom (klasa II: 68-70). Jedna se ukrižena studija (s 32 bolesnika) koristila specifičnim načinom uključivanja bolesnika u studiju (npr. samo oni bolesnici koji su prilikom otvorenog korištenja topičkog lidokaina pokazivali poboljšanje uključeni su u ispitivanje), a isto tako nije bila definirana ni razina boli na početku studije.⁶⁸ Dvije studije^{69,70} su bile post hoc analize većih, a provedenih u skupini bolesnika s višestrukom etiologijom neuropatske boli (klasa II: 71) ili u bolesnika s PHN-om.⁶⁸

Topički kapsaicin u dozi od 0,075% pokazao se učinkovitim, iako u malom postotku, u dva RCT-a usporednih skupina, ali je uzrokovao osjet pečenja kod većine ispitanika (klasa I: 72,73).

Opioidi. Oksikodon, morfin i metadon pokazali su se učinkovitim u liječenju PHN-a u dva ukrižena RCT-a kontrolirana placebom (klasa I: 74,75). Jedna studija usporednih skupina koja nije bila kontrolirana placebom izvijestila je o boljoj učinkovitosti visokih doza levorfanola u bolesnika s PHN-om (izdvojenih iz veće skupine bolesnika s višestrukom etiologijom neuropatske boli) u usporedbi s niskim dozama (klasa I: 76). Združeni NNT za jake opioide u liječenju PHN-a procijenjen je na 2,7 (CI 2,1-3,7) (klasa I SR: 9). U studiji koja je uspoređivala sporo otpuštajući morfin (91 mg/dan, raspon 15-225) i metadon (15 mg/dan) s TCA-om i placebom, morfinom je postignuto značajno bolje ublažavanje boli nego nortriptilinom, dok je analgetski učinak metadona usporediv s onim TCA.⁷⁵ Tijekom terapije opioidima bilo je značajno više odustajanja nego tijekom liječenja TCA-om, ali je kognitivno pogoršanje uočeno samo tijekom liječenja TCA-om.

Tramadol (u prosječnoj dozi od 275 mg/dan, pa sve do 400 mg/dan) se pokazao umjereno učinkovitim samo u nekim mjerama intenziteta spontane boli u PHN, s NNT-om koji je iznosio 4,8 (CI 2,6-26,9) (klasa I: 77). U tu su studiju bili uključeni samo bolesnici kod kojih je bol trajala manje od godinu dana, pa su se neki bolesnici

spontano oporavili tijekom ispitivanja, što objašnjava visoki postotak bolesnika koji su reagirali na placebo.

Ostale terapije. Antagonisti NMDA, dekstrometorfan i memantin, kao i benzodiazepin lorazepam nisu učinkoviti u liječenju PHN (klasa I/II: 47,48,78,79).

Preporuke

Kod PHN lijekovi s dokazanom učinkovitošću uključuju TCA, GBP, pregabalin i opioide (razina A, studije klase I). Lijekovi slabije učinkovitosti ili ograničene snage dokaza uključuju kapsaicin, tramadol, topički lidokain i valproat (razina B). Kao prvi izbor preporučamo TCA ili GBP/pregabalin. Liječenje topičkim lidokainom razmatralo se samo kod bolesnika s alodinijom u kratkotrajnim studijama koje su se temeljile na specifičnom uzorku ili su pak bile post hoc analize većih studija. Ipak, zbog odlične podnošljivosti, ova bi se terapija mogla primjenjivati u starijih osoba, osobito bolesnika s alodinijom i onih s malim područjem boli. Unatoč dokazanoj učinkovitosti, jaki opiodi trebali bi se preporučiti kao drugi izbor (vidi „Štetni događaji i indikacije za upotrebu“). Lijekovi sa slabom ili nikakvom učinkovitošću su meksiletin, lorazepam i antagonisti NMDA (razina A).

Neuralgija trigeminusa

Neuralgija trigeminusa obično se javlja paroksizmalnom boli, s iznenadnim, vrlo kratkim napadima boli (nalik strujnom udaru). Bol može započeti spontano ili može biti izazvana bezazlenim podražajem specifičnih facijalnih ili intraoralnih područja (okidačke zone). TN se dijeli na idiopatsku koja je posljedica vaskularnog pritiska na trigeminus u pontocerebelarnom kutu ili je nepoznatog uzroka i „simptomatsku“ koja je najčešće posljedica pritiska dobroćudnih izraslina u pontocerebelarnom kutu ili MS-u. Smatra se da bolesnici sa simptomatskom TN slabije reagiraju na terapiju.⁸⁰

Antiepileptici. Fenitoin je prvi lijek koji se s pozitivnim učinkom koristio u liječenju TN, ali je njegova upotreba za tu vrstu boli ispitivana samo u studijama klase IV (klasa I SR: 81).

Karbamazepin (200-1200 mg/dan), lijek izbora za TN, proučavan je prije 40 godina u tri studije kontrolirane placeboom kod ukupno 150 bolesnika, s NNT-om koji je iznosio 1,8 (1,3-2,2) iz jedne studije klase II i jedne klase III (klasa I SR: 16,81), s učinkom na učestalost i intenzitet paroksizama u najvećem ispitivanju (klasa II: 82). Upotreba CBZ-a je složena zbog farmakokinetičkih čimbenika te ponekad teških štetnih događaja, posebice u starijih bolesnika (vidi „Štetni događaji i indikacije za upotrebu“). Unatoč tome, čini se da se u TN njegovom odličnom učinkovitošću nadoknađuje slaba podnošljivost.

Okskarbazepin se često koristi kao početna terapija za TN.⁸³ Njegova prednost pred CBZ-om uglavnom je povezana s dokumentiranom učinkovitošću u liječenju epilepsije i opće prihvaćenom boljom podnošljivošću (klasa I: 84). Tri dvostruko slijepa RCT-a uspoređivala su OXC (prosječne doze od 1038 mg/dan) i CBZ (pro-

sječne doze od 734 mg/dan; Novartis, Basel, Švicarska). Samo jedna od njih je objavljena u cijelosti (klasa II: 85). U metaanalizi tih studija koje su uključivale ukupno 130 bolesnika, smanjenje broja napadaja i ukupna procjena bili su jednako dobri i sa CBZ-om i s OXC-om (88% bolesnika postiglo je smanjenje napadaja za više od 50%), bez značajne razlike (SR klase II: 86; Novartis, Basel, Švicarska). Te studije nisu bile kontrolirane placeboom, čime je onemogućeno izračunavanje NNT-a, a samo studije objavljene u cijelosti mogu se ocijeniti prema kriterijima EFNS-a.

Učinkovitost i CBZ-a i OXC-a s vremenom se smanjuje (SR klase I: 81).

Lamotrigin (400 mg/dan) se na složenom indeksu učinkovitosti određenom kod 14 bolesnika pokazao učinkovitim kao dodatna terapija (klasa II: 87). Međutim, nema dostupnih statističkih podataka o intenzitetu i učestalosti paroksizama.

Nekoliko drugih antiepileptika (klonazepam, GBP, valproat) pokazali su se učinkovitim u malim nekontroliranim studijama klase IV.

Ostali lijekovi. Male studije klase II (10-15 bolesnika) pokazale su da baklofen sam smanjuje broj napada.^{88,89} Ni tokainid niti pimozid, koji su se pokazali jednako učinkovitim ili čak učinkovitijima od CBZ-a (razina dokaza II: 90,91) više se ne koriste.

Neučinkovita terapija. Neučinkovitost u liječenju TN-a dokazana RCT-ima uključuje topičku oftalmološku anesteziju (klasa I: 92) i topički kapsaicin (klasa II: 93). Tinazidin je manje učinkovit od CBZ-a (klasa II/III: 94,95).

Kombinirana terapija. S obzirom na relativno mali broj mehanizama djelovanja dostupnih lijekova, kombinirano liječenje moglo bi biti korisno, međutim nema objavljenih studija koje uspoređuju politerapiju i monoterapiju.⁹⁶

Simptomatska TN. Samo studije klase IV izvijestile su o povoljnom učinku LTG-a, GBP-a ili topiramata na TN povezanu s MS-om (klasa I SR: 81). Sve studije s TN-om kao sekundarnom posljedicom tumora pontocerebelarnog kuta ili drugih masa stražnje jame, bave se samo kirurškim liječenjem.

Preporuke

Dva najšire korištena lijeka u liječenju idiopatske TN su CBZ (200-1200 mg/dan) (razina A) i OXC (600-1800 mg/dan) (razina B). Za upotrebu OXC-a postoji manje čvrstih dokaza u usporedbi s CBZ-om, međutim sigurniji je za upotrebu. Za baklofen i LTG postoji samo razina dokaza C. Kao prvi izbor predlažemo CBZ ili OXC. Budući da je TN obično kronična, trajna bolest s razdobljima djelomične ili potpune remisije i recidiva, doze treba prilagođavati sukladno učestalosti napada. Nema dokaza da su kombinirane terapije bolje. U bolesnika koji ne reagiraju na farmakološku terapiju, kirurška intervencija

je dala odlične rezultate. U stvari, mnogi bolesnici ne mogu izdržati višetjedno farmakološko testiranje, nego trebaju hitno neurokirurško zbrinjavanje. Baklofen ili LTG mogu se predložiti kao dodatna terapija u bolesnika koji ne reagiraju na CBZ ili OXC, osobito u onih koji se ne mogu operirati ili se odbijaju podvrgnuti operaciji.

Potičemo provođenje kontroliranih studija simptomatske TN.

Centralna bol

Centralna bol ili centralna neuropatska bol je bol uzrokovana oštećenjem središnjeg živčanog sustava. CP može biti posljedica moždanog udara, SCI, MS, ali može biti i druge etiologije.⁹⁷ Bol može biti žareća, sijejavajuća, probadajuća ili bockajuća i često je praćena dizestezijom, hiperalgezijom ili alodinijom, posebice u odgovoru na dodir ili hladnoću.^{97,98}

Triciklički antidepressivi. Amitriptilin je procjenjivan u liječenju boli nakon moždanog udara i SCI. U 15 bolesnika koji su trpili bol nakon moždanog udara se amitriptilin u dozi od 75 mg dnevno pokazao superiorim u odnosu na placebo (NNT = 1,7; CI 1,2-3,1) kao i u odnosu na CBZ (800 mg), koji je pak bio učinka sličnog placebo (klasa I:99). Premda se u velikom ispitivanju s bolesnicima koji su osjećali bol kao posljedicu SCI-a (n=84) amitriptilin (u prosječnoj dozi od 55 mg/dan) pokazao neučinkovitim, moguće je da je manjak učinkovitosti posljedica neodgovarajuće procjene neuropatske boli (klasa I: 100): primarni ishod bio je sveukupna bol, a samo je regresijska analiza korištena za utvrđivanje je li na učinak amitriptilina utjecalo prisustvo neuropatske boli.

Antiepileptici. U studiji klase I kod 30 bolesnika koji su trpili bol nakon moždanog udara, LTG (200 mg/dan) je značajno smanjio intenzitet boli u usporedbi s placebo (101). U bolesnika s traumatskom SCI, LTG u dozi do 400 mg/dan nije ublažio spontanu i provociranu bol, međutim takav učinak je uočen u post hoc analizi bolesnika s nepotpunom SCI (klasa I:102).

U malom ukriženom ispitivanju s 20 bolesnika kod kojih je bol bila posljedica SCI-a, GBP je u dozi do 3600 mg pokazao značajnu učinkovitost (klasa II: 103). Pregabalin (u prosječnoj dozi od 460 mg/dan) je pokazao značajnu učinkovitost u velikom RCT-u (n=137) usporednih skupina klase I koje je provedeno kod SCI-u (Pfizer, podaci u datoteci).

U RCT-u o SCI-u nije uočena razlika između valproata (u dozi do 2400 mg/dan tijekom 3 tjedna) i placebo (klasa II: 104).

Opioidi. Postoji samo jedan RCT s opioidima u liječenju periferne i centralne boli višestruke etiologije: visoke doze levorfanola (8.9 mg/dan) pokazale su se učinkovitijima u odnosu na niske doze levorfanola (2.7 mg/dan) u bolesnika s CP-om, ali u studiji nije postojala placebo skupina (klasa I: 76). Premda nije bilo razlike u odgovoru na liječenje među bolesnicima sa SCI-em, MS-

om, PHN-om ili PPNom, bolesnici s ozljedama mozga su ranije odustajali od sudjelovanja u ispitivanju od ostalih ispitanika zbog neželjenih učinaka.

Ostali lijekovi. U maloj ukriženoj studiji koja je uključivala 11 bolesnika sa SCI-em, meksiletin u dozi od 450 mg/dan nije bio djelotvorniji od placebo (klasa II: 105). Moguće je da su tome doprinijele niske doze lijeka i mali broj bolesnika.

Liječenje kanabinoidom je nedavno procjenjivano u dva RCT-a o boli povezanoj s MS-om. U jednom ispitivanju s 24 bolesnika, oralno primijenjen kanabinoid dronabinol (tetrahidrokanabinol, THC) u dozi od 5-10 mg/dan tijekom 3 tjedna pokazao se boljim od placebo s NNT-om od 3,4 (CI 1,8-23,4) (klasa I: 106); dronabinol je bio učinkovit u liječenju trenutne i paroksizmalne boli, ali ne i mehaničke alodinije.

Kanabinoidi u obliku spreja koji se apsorbiraju putem oralne sluznice (2,7 mg THC, 2,5 mg kanabidiola) nalaze se u 3. kliničkoj fazi istraživanja u svrhu liječenja boli u MS-u. Jedna studija usporednih skupina kontrolirana placebo koja je uključivala 66 bolesnika, pokazala je njihove dobre učinke na ublažavanje boli i poboljšanje spavanja (prosječan broj udaha 9,6, raspon 2-25), s NNT-om od 3,7 (CI 2,2-13) (klasa I: 107). Uključeni bolesnici su imali neuropatsku bol ili bol povezanu sa spazmom, a post hoc analiza je pokazivala trend prema boljoj učinkovitosti u bolesnika s bolnim grčevima mišića.

Preporuke

S obzirom na mali broj RCT-a s CP-om i općenito malu veličinu uzoraka, liječenje se može temeljiti na općim načelima liječenja periferne neuropatske boli, a može se primijeniti i profil nuspojava. Postoji razina dokaza B za upotrebu LTG-a, GBP-a, pregabalina (neobjavljena studija) i tricikličkih antidepressiva u liječenju boli nakon moždanog udara i SCI-a. Razina dokaza je niža za opioide zbog nedostatka studija kontroliranih placebo (razina C). Postoji razina B dokaza o neučinkovitosti valproata i meksiletina u boli uzrokovanoj SCI-em. U liječenju CP povezane s MS, kanabinoidi su pokazali značajnu učinkovitost (razina A), ali se postavlja pitanje sigurnosti primjene (vidi „Štetni događaji i indikacije za upotrebu“). Stoga preporučujemo inicijalno pokušati liječenje s drugim lijekovima koji su se pokazali učinkovitim u liječenju ostalih stanja CP.

Slabije proučavana stanja neuropatske boli

RCT slabije proučavanih stanja neuropatske boli obuhvaćaju bol zbog infiltracije karcinoma, fantomsku bol uda, postoperativno ili posttraumatsko oštećenje živaca, Guillain-Barréov sindrom ili neuropatske boli višestruke etiologije.

Iako su provedeni mnogi RCT-i o lumbosakralnoj boli, nijedna studija nije razmatrala radikulopatiju kao primarni ishod. Glede CRPS-a, većina je ispitivanja uključivala bolesnike s CRPS-om tipa I ili se koristila blokadom simpatičkih živaca (klasa I SR: 108).

Neuropatska bol zbog karcinomske infiltracije. Gabapentin (u dozi do 1800 mg/dan) je kao dodatak opioidima doveo do blagog ublažavanja boli i dizestezija u jednom velikom (n=121) RCT-u klase I (109); GBP se općenito dobro podnosi, bez razlike u stopi odustajanja bolesnika u usporedbi s placebom. Jedan RCT s niskim dozama amitriptilina (30-50 mg/dan) primjenjivanima samo 10 dana u kombinaciji s opioidima izvijestio je o blagom učinku na najjaču, ali ne i na umjerenu bol (klasa II: 110).

Postoperativna ili posttraumatska neuropatska bol. Provedena su tri ispitivanja boli nakon mastektomije i jedno o mješovitoj postoperativnoj boli povezanoj s karcinomom. Jedna mala (n=15) studija klase II ukazala je na učinkovitost amitriptilina (25-100 mg) na bol, spavanje i dnevnu aktivnost (111); nuspojave su uzrokovale četiri rana odustajanja, a većina bolesnika je odustala od terapije nakon završetka studije.

U malom (n=13) RCT-u klase II s neobično velikim postotkom odgovora na placebo, niske doze venlafaksina (37.5-75 mg/dan) bile su učinkovite u ublažavanju najjače, ali ne i umjerene boli.¹¹² Topički kapsaicin (0.075%) se pokazao općenito učinkovit u velikom ispitivanju poslijeoperativne boli (klasa I; 113), dok je u maloj studiji klase II koja je ispitivala liječenje boli nakon mastektomije, topički kapsaicin imao negativan učinak na postojanu bol, a pozitivan na probadajuću bol u kategoriji intenziteta boli i ublažavanja boli.¹¹⁴ Oba ispitivanja su koristila neutralni placebo čime se moglo utjecati na neutralnost rezultata, budući da je kapsaicin izazivao osjećaj pečenja.

Postoje dokazi o neučinkovitosti propranolola u liječenju oštećenja živaca nakon operativnog zahvata (klasa II: 115) ili kanabinoidnog spreja u liječenju boli nakon avulzijske ozljede brahijalnog pleksusa (klasa I: 116).

Fantomska bol uda. U maloj RCT (n=19) klase II, GBP titriran do 2400 mg/dan pokazao se učinkovit u ublažavanju boli, ali nije imao utjecaj na raspoloženje, spavanje ili aktivnosti tijekom dana (117). Morfin sulfat (70-300 mg/dan) se pokazao učinkovit u jednom maloj (n=12) RCT-u klase II, ali je većina bolesnika i terapeuta prepoznala aktivni lijek, što je narušilo metodu prikriivanja u studiji. Kod bolesnika liječenih morfinom došlo je do značajnog smanjenja pažnje.¹¹⁸

Postoje dokazi o neučinkovitosti memantina od 30 mg/dan (klasa I: 119) i amitriptilina od 125 mg/dan (klasa II: 120).

Guillain-Barréov sindrom. Dva kratkotrajna (7 dana) RCT-a klase II koristila su GBP u kombinaciji s opioidima prema potrebi. Gabapentin se u dva ispitivanja pokazao superiornim nad placebom i nad CBZ-om (n=18; 121, odnosno n=36; 122), s brzim (2-3 dana) ublažavanjem boli i smanjenjem korištenja opioida. Sustavnim istraživanjem skupine za donošenje konsenzusa o Guillain-Barréovom sindromu ustanovljena je korisnost upotrebe GBP-a ili CBZ-a u jedinicama intenziv-

nog liječenja u akutnoj fazi bolesti, dok se odgovarajući opioidi mogu koristiti, ali treba pazljivo pratiti neželjene učinke kod autonomne denervacije (SR: 123).

Neuropatska bol višestruke etiologije. Ispitivanja neuropatske boli višestruke etiologije uključivala su i veliki postotak bolesnika s CRPS-om ili radikulopatijom. U liječenju bolesnika s perifernom neuropatskom boli postoje dokazi o učinkovitosti antidepresiva bupropiona u dozi od 150 mg (klasa I: 124), klomipramina (klasa II: 125,126), nortriptilina (klasa II: 125), CBZ-a (klasa II: 127) i topičkog lidokaina⁷¹ (razmatranog u „Učincima na simptome i znakove boli“). Za meksiletin su dobiveni proturječni rezultati (klasa I: 128,129), s ustanovljenim pozitivnim učinkom jedino na mehaničku alodiniju¹²⁹. Rezultati liječenja antagonistom NMDA, riluzolom, bili su negativni (klasa II:130), kao i rezultati liječenja fiksnim dozama morfina (jedna studija klase II: 127).

Četiri RCT-a ispitivala su učinak opioida (76, vidi „Centralna bol“) deksrometorfina (negativni rezultati, klasa II: 131) GBP-a (klasa II: 132) i kanabinoida CT3 (pozitivni rezultati, klasa I: 133) u liječenju bolesnika s perifernom ili centralnom boli višestruke etiologije. Rezultati ispitivanja GBP-a bili su pozitivni samo u nekim vremenskim točkama u pogledu ublažavanja pečenja i hiperalgezije, ali ne i sijejavuće boli; ovi slabi rezultati najvjerojatnije su posljedica velikog broja uključenih bolesnika bez dokazanog oštećenja živca (CRPS tipa I), koji su vjerojatno otporniji na lijekove.

Dvije studije klase III uopće nisu spominjale etiologiju boli. Jedna je pokazala negativne rezultate ispitivanja djelovanja LTG-a u dozi od 200 mg/dan, dok je druga, koja je ispitivala kapsaicin sam ili u kombinaciji s topičkim doksepinom, ustanovila pozitivno djelovanje na nekoliko simptoma boli.^{134,135}

Preporuke

Čini se da nekoliko slabije proučavanih neuropatskih stanja, kao što su fantomska bol uda, postoperativna neuropatska bol i Guillain-Barréov sindrom, slično reagira na većinu lijekova koji se inače koriste za liječenje drugih neuropatija (npr. TCA, GBP, opioidi), no rezultati se temelje na ograničenom broju RCT-a uglavnom klase II s malom veličinom uzorka (razina B). Čini se da je neuropatska bol uzrokovana infiltracijom karcinoma otpornija na terapiju lijekovima, najvjerojatnije zbog svog progresivnog značaja.

Učinci na simptome i znakove boli

Iako su početne studije razmatrale neuropatsku bol kao jedinstveni entitet, neke novije studije su procjenjivale razne bolne simptome i znakove u izazvanoj boli. TCA i SNRI pokazali su sličnu aktivnost u trajnoj i paroksizmalnoj boli u PPN-u ili PHN-u (klasa I/II:23,24,61,62). Učinak antidepresiva na simptome i znakove izazvane boli je proturječan: slab je na dodir izazvanu alodiniju u usporedbi sa spontanom boli (klasa I/ II: 23,25,136,137), a pozitivan u subjektivnom doživljaju boli izazvane dodiranjem (klasa II:61,62) ili pritiskom (klasa I:23).

U tri placebo kontrolirane studije s PPN-om i PHN-om uočeno je da opiodi oksikodon i tramadol ublažavaju trajnu i paroksizmalnu bol i simptome dođrom izazvane boli (klasa I: 43,46,74).

Lamotrigin se pokazao učinkovitim u hladnoćom izazvanoj alodiniji, ali ne i u mehaničkoj alodiniji i centralnoj boli nakon moždanog udara (klasa I: 101). Učinak GBP-a na određene simptome boli istražen je u velikoj skupini bolesnika s neuropatskom boli više-struke etiologije, međutim ta je studija imala nekoliko ograničenja (vidi „Slabije proučavana bolna neuropatska stanja“). U TN-u se CBZ pokazao učinkovitim i u spontanom i u izazvanim napadajima (klasa II:82), a CBZ i OXC su se pokazali jednako učinkovitim u smanjenju bolova izazvanih jedenjem i pijenjem (klasa I SR: 138). Međutim, prema SR-u randomiziranih kliničkih studija (RCT) OXC, iako smanjuje broj spontanog paroksizama kod većine bolesnika, nije uspješan u suprimiranju izazvane boli u 42% bolesnika (klasa I SR: 139).

Učinkovitost topičkog lidokaina uočena je kod različitih simptoma (npr. kod žareće boli, tupe boli, boli izazvane dođrom) (klasa II: 69), s manjim učinkom na znakove mehaničke alodinije nego na trajnu bol (klasa II: 71). Iznenađujuće je da se ovaj lijek u novije vrijeme pokazao učinkovitim u liječenju alodinije bolesnika s PHN-om koji su imali veliko oštećenje funkcije nocireceptora, u usporedbi s onima koji nisu imali oštećenje osjeta (klasa II: 70).

Iz svega ovoga čini se da mnogi lijekovi imaju različitu učinkovitost kod različitih simptoma i znakova neuropatske boli; međutim budući da su ove studije imale općenito malu veličinu uzorka i da su koristile metode procjene koje često nisu bile testirane pouzdanosti, ovi podaci zahtijevaju potvrdu u velikim studijama koje koriste standardizirane i validirane postupke.¹⁴⁰

Učinak na kvalitetu života i komorbiditet

Kvaliteta života bolesnika s neuropatskom boli često je smanjena, a to dodatno pojačava teret boli. Unatoč prijašnjim smjernicama EFNS-a koje su naglašavale važnost alata za procjenu i detaljno ih opisale (140), samo je nekoliko novijih studija zadovoljavajuće ispitalo učinak terapije lijekovima na kvalitetu života, spavanje i komorbiditet (slika 1).

Pregabalin i GBP pokazali su značajne učinke na nekoliko mjera kvalitete života, uključujući obično spavanje, što je dokazano u velikim studijama klase I o PPN-u, PHN-u i boli kao posljedici SCI-a^{36-39,59,63-66, 132} (Pfizer, podaci u datoteci), dok je duloksetin to pokazao u studiji s PPN-om (24, klasa I), a kanabinoidi i u MS-u (106, klasa I) (razina A). U jednoj studiji nije uočen značajan učinak pregabalina na većinu mjera kvalitete života, ali je zato uočen njegov pozitivan učinak na spavanje (40, klasa I). Pregabalin i GBP pokazali su se učinkovitim u poboljšanju nekih mjera raspoloženja (klasa I: 36,38,63,66) (razina A).

Suprotno tome, jaki opiodi i tramadol nisu pokazali značajne učinke na većinu mjera kvalitete života i raspoloženja u RCT-ima (klasa I: 44,45,74,76,77), s

izuzetkom dvije studije (klasa I: 43,59) (razina B). U jednoj studiji s PPN-om OXC nije djelovao na kvalitetu života ili raspoloženje, ali je imao pozitivne učinke na spavanje (29, klasa II). Naposljetku, u jednoj je studiji s topičkim lidokainom primijenjenim u liječenju periferne neuropatske boli višestruke etiologije (71, klasa II) uočeno da ovaj ne utječe na kvalitetu spavanja (razina B).

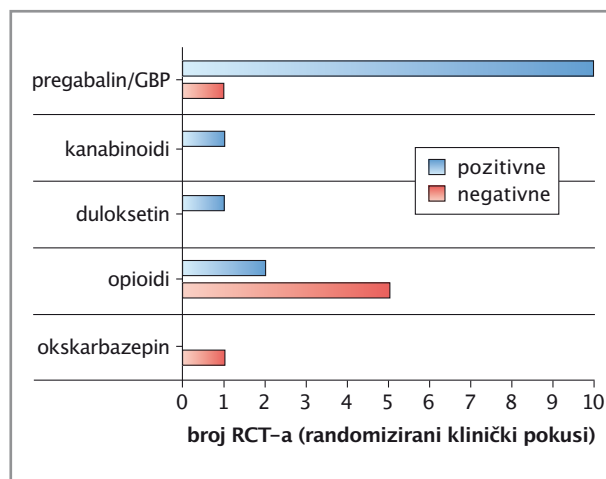
Štetni događaji i indikacije za upotrebu

U ovom ćemo odjeljku prikazati glavne nuspojave lijekova koji su se pokazali učinkovitim u više studija s neuropatskom boli i preporučiti praktične smjernice za njihovu upotrebu.

TCA. Najčešće nuspojave TCA su suha usta, konstipacija, znojenje, omaglica, poremećaj vida, pospanost, palpitacije, ortostatska hipotenzija, sedacija i dizurija. Selektivni TCA-i, kao nortriptilin, bolje se podnose u usporedbi s neselektivnima, zbog slabijih antikolinergičkih učinaka i slabije sedacije (klasa II:62). Sumnja na povezanost liječenja TCA-ima i iznenadne kardijalne smrti izazvala je zabrinutost; novije epidemiološke studije našle su lagano povećanje broja iznenadne kardijalne smrti prilikom upotrebe TCA u dozama iznad 100 mg/dan (141). Stoga se preporučuje oprez u njihovoj primjeni kod starijih bolesnika, osobito onih s čimbenicima kardiovaskularnog rizika (1,14). TCA-e treba početi davati u malim dozama (10-25 mg u jednoj dozi uzetoj prije spavanja), a zatim polako titrirati u skladu s podnošljivošću.

Učinkovite doze se jako razlikuju od osobe do osobe, a prosječna doza amitriptilina je 75 mg/dan. Još je pod znakom pitanja treba li mjeriti koncentraciju TCA u krvi (klasa I SR: 14,137, klasa II: 142).

SLIKA 1. Kvaliteta života/komorbiditet.



Broj randomiziranih, kontroliranih studija klase I ili II s pozitivnim (bijelo) ili negativnim (crno) učincima na većinu mjera kvalitete života/raspoloženja. Dvije studije s pregabalinom⁴⁰ i okskarbazepinom²⁹ imale su negativne rezultate u većini mjera kvalitete života i raspoloženja, ali pozitivan učinak na spavanje. Tri dodatne studije s topičkim lidokainom⁷¹, pregabalinom⁴¹ i kanabinoidima¹⁰⁷ procjenjivale su samo spavanje (nisu ovdje prikazane).

SNRI. Inhibitori ponovnog unosa serotonina-noradrenalina (duloksetin, venlafaksin) sigurniji su za upotrebu od TCA, a ujedno su i bolji izbor kod bolesnika sa srčanom bolešću. Relativni rizik odustajanja od upotrebe lijeka zbog nuspojava je mali te stoga ne postoji potreba za kontroliranjem razine lijeka u krvi. Najčešće uočene nuspojave pri primjeni duloksetina su mučnina, povraćanje, konstipacija, somnolencija, suha usta, pojačano znojenje, gubitak apetita i slabost (24,25, klasa I). Iako je brzo otpuštanje venlafaksina povezano s neželjenim simptomima CNS-a i somatskim simptomima, kao što su uznemirenost, proljevi, porast jetrenih enzima, hipertenzija i hiponatremija (klasa I SR: 143), sporo sistemsko otpuštanje se čini puno podnošljivijim, a kao glavne nuspojave javljaju se gastrointestinalni poremećaji (klasa I:22,23). Međutim, u izravnoj usporedbi, venlafaksin u dozi od 225 mg/dan nije se pokazao superiornijim nad imipraminom u dozi od 150 mg/dan u odnosu na podnošljivost i postotak odustajanja od lijeka zbog nuspojava.²³

Optimalna doza duloksetina je 60 mg/dan: doza od 120 mg/dan nije bolja od 60 mg/dan, a doza od 20 mg/dan nije učinkovita.^{24,25} Visoke doze venlafaksina (150-225 mg/dan) su se pokazale učinkovitima, dok su niže doze (75 mg/dan) slabo učinkovite ili u potpunosti neučinkovite (klasa I/II: 76,112).

Karbamazepin/okskarbazepin. Karbamazepin uzrokuje česte štetne događaje, uključujući sedaciju, omaglicu i abnormalnost hoda. Jetreni enzimi, krvna slika, trombociti i razina natrija moraju se kontrolirati najmanje godinu dana, zbog mogućeg rizika od hepatitis-anaplastičnog učinka ili hiponatremije. Indukcijom sistemskih mikrosomalnih enzima može utjecati na metabolizam više lijekova.

Za razliku od CBZ-a, OXC ne djeluje na enzimsku indukciju i mali je rizik unakrsne kožne alergije. U prvom mjesecu liječenja mora se kontrolirati razina natrija, budući da OXC, kao i CBZ, izaziva hiponatremiju, osobito kod starijih osoba (6% u skupini od 54 bolesnika) (klasa I SR:84). Što se tiče ostalih nuspojava, iako je postignuta bolja podnošljivost OXC-a u usporedbi s CBZ-om,^{86,138,139} nedostaju dokazi studija klase I. U nedavnom ispitivanju dijabetičke PPN, 27,5% skupine OXC prestalo je uzimati lijek zbog centralnih ili gastrointestinalnih nuspojava, dok je u skupini na placebo taj broj iznosio 8% (klasa II:29).

Kod oba bi lijeka liječenje trebalo započeti niskim dozama te ih polako povisivati do učinkovitih doza ili do pojave nepodnošljivih nuspojava. Učinkovite doze su u rasponu od 200 do 1200 mg/dan za CBZ i 600-1800 mg/dan za OXC.

Gabapentin/pregabalin. Najčešće nuspojave GBP-a i pregabalina uključuju omaglicu, somnolenciju, periferne edeme i suha usta slične učestalosti kod oba lijeka. Dok je GBP široko prihvaćen kao vrlo dobro podnošljiv lijek, čak i pri visokim dozama (>2400 mg) (klasa I SR:15,17), izvješća o nuspojavama pregabalina

značajno su različita ovisno o dozama: doze od 150-300 mg sličnih su nuspojava kao kod placeba (klasa I:37,40), dok kod doze od 600 mg postotak odustajanja od lijeka doseže i 20% (klasa I:42,65). Učinkoviti raspon doza je 1200-3600 mg/dan za GBP i 150-600 mg/dan za pregabalin. Gabapentin zahtijeva polaganu, individualnu titraciju s početnim dozama od 300 mg/dan (ili manje kod starijih bolesnika), dok se pregabalin može titrirati brže i potrebno mu je kraće vrijeme za početak djelovanja (<1 tjedan). Dok bi se GBP trebao uzimati tri puta dnevno, pregabalin se može uzimati dva puta dnevno.

Lamotrigin. Lamotrigin se općenito dobro podnosi. Nuspojave uključuju omaglicu, mučninu, glavobolju i umor (klasa I: 30,39,101,102). Međutim, može izazvati i potencijalno teške kožne alergijske reakcije. U metaanalizi podataka dobivenih od 572 bolesnika, 9% bolesnika je prestalo uzimati lijek zbog teških štetnih događaja, najčešće osipa (klasa I:144). Da bi se maksimalno smanjila pojava kožnih osipa, preporučuje se veoma spora titracija doza, a lamotrigin se ne bi smio kombinirati s valproatom: liječenje treba započeti s 25 mg dnevno i povećavati za 25 mg svaki drugi tjedan. Analgetske doze LTG-a su u rasponu od 200 do 400 mg/dan.

Opioidi/tramadol. Najčešće nuspojave opioida u RCT-ima su konstipacija, sedacija, mučnina, omaglica i povraćanje.

Pokazalo se da je rizik od kognitivnog poremećaja neznatan (klasa I:75,76), iako vrlo visoke doze morfina (do 300 mg/dan) mogu poremetiti pažnju (klasa II:118). U RCT-ima s neuropatskom boli profil nuspojava opioida bio je dobar, osobito oksikodona (klasa I:43,44,74-76), a ponekad čak iznenađujući, sa sličnim postotkom nuspojava i odustajanja od uzimanja lijeka u aktivnoj i placebo skupini (43; vidi također „Bolna polineuropatija“). Unatoč tome, manje od 20% bolesnika nastavlja uzimati opioide nakon godinu dana, zbog nezadovoljavajuće ravnoteže između nuspojava i učinkovitosti (klasa I SR:5), a isto je tako moguće da su dostupni RCT-i bili prekratki da bi odgovorili na pitanja o podnošljivosti i ovisnosti, koja pak, premda vjerojatno mala, može postati problemom prilikom dugotrajne primjene opioida u kroničnoj boli koja nije uzrokovana karcinomom. Prema novim europskim preporukama, primjena opioida trebala bi se razmatrati kao drugi izbor kod kronične boli koja nije uzrokovana karcinomom i u slučaju da sva ostala dostupna terapija zakaže u postizanju odgovarajuće analgezije.¹⁴⁵ Doze opioida trebale bi se titrirati individualno do zadovoljavajuće učinkovitosti uz minimalne nuspojave. Učinkoviti raspon doza za oksikodon je 10 do 120 mg/dan a za morfin 15-300 mg/dan.

Izvješća o tramadolu govore o tome da izaziva vrtoglavice, suha usta, mučninu, opstipaciju i somnolenciju, uz značajno odustajanje od liječenja u usporedbi s placebo (klasa I: 46,76). Postoji povećani rizik od napadaja kod bolesnika s anamnezom epilepsije, kao i kod onih koji uzimaju lijekove koji mogu sniziti prag napadaja. Serotoninski sindrom (različite kombinacije

mioklonusa, ukočenost, hiperrefleksija, drhtanje, zbu-njenost, uznemirenost, nemir, koma, autonomna nestabilnost, groznica, mučnina, proljev, crvenjenje i rijetko rabdomioliza i smrt) može se javiti ukoliko se tramadol koristi kao dodatna terapija drugim lijekovima koji potiču serotoninski sustav (osobito SSRI). Liječenje bi trebalo započeti malim dozama tramadola, osobito kod starijih bolesnika (50 mg jednom dnevno), a zatim ih titrirati prema podnošljivosti. Učinkovit raspon doza je 200-400 mg/dan.

Upotreba **lidokainskih** flastera vrlo je sigurna, s malom sistemskom apsorpcijom i samo lokalnim neželjenim učincima (blage kožne reakcije) uočenima u RCT-ima (klasa II: 68,69). Za pokrivanje bolnih područja mogu se koristiti do četiri flastera dnevno najduže 12 sati (klasa II:71). Titracija nije potrebna.

Kanabinoidi su se pokazali dobro podnošljivima pri malim dozama (10 mg/dan za dronabinol) i pri polaganom titraciji. Štetni događaji su uglavnom omaglica, suha usta i sedacija (klasa I: 106,107). Jednom je studijom uočeno značajno oštećenje pamćenja pri upotrebi kanabinoida u spreju.¹⁰⁷ Pri dugotrajnoj upotrebi treba

razmotriti potencijalni rizik pojave fizičke ovisnosti i razvoja rezistencije.

ZAVRŠNE PREPORUKE I PITANJA ZA BUDUĆE STUDIJE

Prilikom izbora prvog lijeka u liječenju neuropatske boli potrebno je uzeti u obzir, ne samo relativnu učinkovitost koja se u najboljem slučaju temelji na izravnoj usporedbi lijekova, nego i omjer učinkovitosti : sigurnosti. Također bi se trebala dokazati učinkovitost lijeka na različite bolne simptome, komorbiditet i kvalitetu života. Dosad su takve prosudbe provedene u malom broju a i to samo za nekoliko lijekova, a u evaluaciji simptoma i znakova ponekad su se koristile neprimjerene i nevalidirane metode.¹⁴⁰

Mnogo je sličnosti među učincima lijekova na određena stanja periferne neuropatije, uz iznimku polineuropatije u HIV-u i TN-a. Centralna bol je puno manje proučavana. Sljedeće se preporuke stoga uglavnom odnose na perifernu neuropatsku bol. Preporuke koje se odnose na ostala stanja mogu se naći u prethodnim odjeljcima i tablici 2.

Lijekovi s najbolje istraženom učinkovitosti u različitim neuropatskim stanjima koji se preporučuju kao

TABLICA 2. Klasifikacija dokaza za lijekove koji se koriste u liječenju bolne polineuropatije (PPN), postherpetičke neuralgije (PHN), neuralgije trigeminusa (TN) i centralne boli uz preporuke za prvi i drugi izbor u liječenju

Bolno stanje	Razina A	Razina B	Razina C ili slabi/proturječni rezultati s razinom dokaza A/B	Preporuke za prvi izbor	Preporuke za drugi ili treći izbor
PPN	gabapentin, opioidi ¹ , pregabalin, SNRI, TCA, tramadol	lamotrigin	topički kapsaicin, CBZ, levodopa, meksiletin, antagonisti NMDA, OXC, SSRI ² , topiramet, valproat	gabapentin, pregabalin, TCA	lamotrigin, opioidi, SNRI, tramadol
PHN	gabapentin, opioidi ³ , pregabalin, TCA	topički kapsaicin, topički lidokain, tramadol, valproat	antagonisti NMDA, lorazepam, meksiletin	gabapentin, pregabalin, topički lidokain (u bolesnika s malim područjem boli – alodinija), TCA	kapsaicin, opioidi, tramadol, valproat
TN	CBZ	OXC	baklofen, lamotrigin	OXC, CBZ	operacija
Centralna bol		kanabinoidi ⁴ (u MS-u), gabapentin (u SCI-u), pregabalin ⁵ (u SCI-u), amitriptilin (u CPSP-u), lamotrigin (u CPSP-u)	meksiletin, opioidi ⁶ (u bolima višestruke etiologije), valproat	amitriptilin, gabapentin, pregabalin ⁵	kanabinoidi ⁴ , lamotrigin, opioidi

Preporuke ne uzimaju u obzir samo učinkovitost koja je određena u studijama klase I i II (*vidi Metode*), nego i profil nuspojava i sigurnosna pitanja (lijekovi su poredani po abecedi).

TCA imaju za učinkovitost razinu dokaza A, ali ih treba oprezno primjenjivati kod starijih bolesnika, osobito onih sa srčanim rizicima. Opioidi (razina dokaza A za upotrebu u više stanja neuropatske boli) se preporučuju kao drugi/treći izbor zbog potencijalnih sigurnosnih pitanja u liječenju kronične neuropatske boli koja nije uzrokovana karcinomom, osobito pri dugotrajnom liječenju.¹¹¹ SNRI (duloksetin i venlafaksin, razina A u PPN-u) preporučuju se kao drugi izbor zbog komparativno slabije učinkovitosti, međutim mogu imati i prednost nad TCA-ima kod bolesnika s čimbenicima kardiovaskularnog rizika. Lidokainski flasteri (razina dokaza B) mogu se preporučiti kao prvi izbor bolesnicima s malim područjima boli i alodinijom, osobito kod starijih, zbog odlične podnošljivosti. Lamotrigin, zbog potencijalno teških kožnih osipa, preporučuje se kao drugi/treći izbor. Okskarbazepin (OXC, razina dokaza B) se preporučuje kao prvi izbor u neuralgiji trigeminusa zbog manje sigurnosnih pitanja u usporedbi s karbamazepinom (CBZ). Vrlo malo studija se bavilo centralnom boli pa se preporuke za većinu lijekova uglavnom temelje na razini dokaza B.

¹Oksikodon

²Skvaki na osnovi jednog RCT-a, paroksetin se pokazao umjereno učinkovitim, a citalopram i fluoksetin neučinkovitim.

³Oksikodon, morfin i metadon.

⁴Kanabinoidi bi se zbog potencijalnih sigurnosnih pitanja trebali uzimati nakon negativnog učinka ostalih lijekova koji su se pokazali učinkovitim u ostalim centralnim bolnim stanjima.

⁵Pregabalin je proučavan u još neobjavljenoj studiji o SCI-u.

⁶Levorfanol (kontrolirana studija, ali bez placebo skupine)

lijekovi prvog izbora uključuju TCA, GBP i pregabalin (razina A, više studija klase I). TCA se čine učinkovitijima na osnovi NNT-a, no moguće je da su ove vrijednosti precijenjene, a njihova superiornost općenito nije potvrđena pouzdanim izravnim poredbenim studijama. Ti lijekovi imaju nepovoljne učinke na srce i kod starijih bolesnika ih treba davati oprezno. Lijekovi sa slabije dokazanom učinkovitosti u različitim neuropatskim stanjima preporučuju se kao drugi izbor, a uključuju topički lidokain, SNRI – venlafaksin i duloksetin, LTG i tramadol. Međutim, topički lidokain čak ima prednost primjene kod bolesnika s PHN-om i fokalnom neuropatijom s malim područjem boli, posebice kod starijih. Suprotno općem uvjerenju o njihovoj slabijoj učinkovitosti u liječenju neuropatske boli,¹⁴⁷ u više studija klase I s različitim neuropatskim stanjima opioidi su se pokazali učinkovitima (razina A), ali se njihova primjena preporučuje tek kao drugi ili treći izbor u liječenju kronične boli koja nije uzrokovana karcinomom.¹⁴⁵ Nema dovoljno dokaza za upotrebu CBZ-a i OXC-a (s poznatim izuzetkom TN-a), kapsaicina (s izuzetkom PHN-a), meksiletina, antagonista NMDA, SSRI-a i topiramata, a sve to zbog slabe učinkovitosti, proturječnih rezultata i pitanja sigurnosti. Unatoč dugotrajnoj upotrebi valproata u liječenju epilepsije, RCT-i su tek nedavno počeli ispitivati ovaj lijek u liječenju periferne neuropatske boli, s rezultatima koji u nekoliko studija iste skupine (klasa II) govore o njegovoj dobroj učinkovitosti, ali i s negativnim rezultatima iz druge skupine. Ovaj lijek zahtijeva dodatna istraživanja od strane različitih skupina prije nego što se uopće utvrdi razina preporuke.

Što se tiče komorbiditeta i kvalitete života, samo su GBP, pregabalin i duloksetin proučavani na primjeren način s pozitivnim učincima i stoga ih treba preporučiti kod bolesnika kod kojih bol u velikoj mjeri utječe na kvalitetu života ili koji pate od značajnih komorbiditeta (razina A), dok je izostanak učinkovitosti opioida na spomenute ishode uočen u većini studija. U svezi simptoma i znakova boli, samo su se antidepresivi i opioidi/tramadol dosad pokazali učinkovitima u ublažavanju trajne i paroksizmalne boli, dok se ublažavajući učinak na dodirnom izazvanu alodiniju uočio primjenom topičkog lidokaina i opioida/tramadola (razina B). Topički lidokain može biti lijek izbora kod bolesnika s mehaničkom alodinijom.

Kombinirana terapija može se primijeniti u slučajevima kada se monoterapija pokaže neučinkovitom, a trebali bi se kombinirati lijekovi s međusobno dopunjujućim mehanizmima djelovanja. Dosada se pokazala korisnom kombinacija GBP i morfina (razina A).

Predlažemo sljedeću strategiju za nove studije: 1) Učinkovitost bi se trebala temeljiti na standardiziranim, po mogućnosti međunarodno prihvaćenim ciljevima, a testovi koji se koriste za procjenu učinkovitosti trebali bi biti standardizirani (138); u utvrđivanju takve učinkovitosti ne bi se trebala procjenjivati samo ukupna bol, nego i višestruki simptomi i znakovi boli; 2) trebali bi se postići univerzalni i istovjetni kriteriji za procjenu štetnih događaja; 3) poredbene studije s različitim lijekovima za specifična bolna stanja/mehanizme predstavljaju solidan način za stvaranje algoritma za liječenje boli; 4) potrebno je utvrditi načela kombinirane terapije.

Zahvale

Želimo se zahvaliti Cephalonu, Endou, Forest Pharmaceuticalsu, Johnson & Johnsonu, Lundbecku, Novartis, Pfizeru, Schwarz Pharmi, UCB Pharmi i Wyethu zbog uvida u dokumentaciju o njihovim lijekovima.

Revizija

Kao što smo napomenuli u tekstu, znamo da je u tijeku nekoliko važnih studija i očekujemo da će uskoro biti odgovarajućih dokaza za neke nove lijekove. Stoga ove smjernice namjeravamo ažurirati za dvije godine.

Izjava

Sljedeći autori (inicijali) sudjelovali su u studijama ili su bili savjetnici sljedećih farmaceutskih tvrtki:

NA: Glaxo-SmithKline, Grünenthal, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi-Aventis; GC: GlaxoSmithKline, Lundbeck, Janssen, Novartis, Pfizer; MH: Janssen-Cilag, Merck, Mundipharma, Organon, Orion, Pfizer, Sanofi; PH: Bioschwartz, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Pfizer; TSJ: Eli Lilly, Glaxo-SmithKline, Grünenthal, Lundbeck, Neurosearch, Pfizer; TN: Allergan, Astra-Zeneca, Glaxo-SmithKline, GWPharma, Napp, Novartis, Pfizer, Renovis, SchwarzPharma; SS: Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Grünenthal, Lundbeck, Novartis, Pierre Fabre, UCB Pharma. Autori nemaju drugih sukoba interesa za prijaviti.

LITERATURA

- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Archives of Neurology* 2003;60:1524-34.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
- Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *Anesthesist* 2000;49:373-86.
- Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. *Anesthesiology* 2001;95:241-9.
- Attal N. Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. *Clinical Journal of Pain* 2000;16(Suppl. 3):S118-30.
- Hansson P. Difficulties in stratifying neuropathic pain by mechanisms. *European Journal of Pain* 2003;7:353-7.
- Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003;102:1-8.
- Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;63:959-65.
- Hempstead K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Medicine* 2005;2:628-44.
- Adriaensen H, Plaghki L, Mathieu C, et al. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain-clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2005;21:231-40.
- Saarto T, Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2005;20:CD005454.
- Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations. *European Journal of Neurology* 2004;11:577-81.
- Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, et al. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004;110:461-9.
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic and Clinical Pharmacology and Therapy* 2005;96:399-409.

15. Wiffen P, McQuay H, Edwards J, et al. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2005a;20:CD005452.
16. Wiffen P, McQuay H, Moore R. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2005b;20:CD005451.
17. Wiffen P, Collins S, McQuay H, et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2005c;20:CD001133.
18. Otto M, Bak S, Bach FW, et al. Pain phenomena and possible mechanisms in patients with painful poly neuropathy. *Pain* 2003;101:187-92.
19. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000;55:915-20.
20. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clinical Journal of Pain* 1997;13:313-23 (class I).
21. Sindrup SH, Gram LF, Skjold T, et al. Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1990;30:683-91 (class I).
22. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697-706 (class I).
23. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284-9 (class I).
24. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine versus placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109-18 (class I).
25. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2005;6:346-56 (class I).
26. Rull JA, Quirera R, Gonzalez-Millan H, et al. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5:215-18 (class III).
27. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *South African Medical Journal* 1974;48:869-72 (class III).
28. Gomez-Perez FJ, Choza R, Rios JM, et al. Nortriptyline vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Archives of Medical Research* 1996;27:525-9 (class II).
29. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Pain* 2005;9:543-54 (class II).
30. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-509 (class I).
31. Thienel U, Neto W, Schwabe SK, et al. Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebocontrolled trials. *Acta Neurologica Scandinavica* 2004;110:221-31.
32. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, et al. Topiramate vs placebo in painful diabetic polyneuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004;63:865-73 (class I).
33. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, et al. Sodium valproate in the management of painful polyneuropathy in type 2 diabetes - a randomized placebo controlled study. *Acta Neurologica Scandinavica* 2002;106:248-52 (class II).
34. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, et al. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *The Quarterly Journal of Medicine* 2004;97:33-8 (class II).
35. Otto M, Bach FW, Jensen TS, et al. Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;62:285-8 (class I).
36. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association* 1998;280:1831-6 (class I).
37. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2004;63:2104-10 (class I).
38. Rosenstock J, Tuchmann M, LaMoreaux L, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38 (class I).
39. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2001;3:53-62 (class I).
40. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, et al. Relief of diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Pain* 2005;6:253-60 (class I).
41. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-63 (class I).
42. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:1931-7 (class II).
43. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-8 (class I).
44. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34 (class I).
45. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-6 (class I).
46. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, doubleblind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90 (class I).
47. Sang CN, Booher S, Gilron I, et al. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. Efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002;96:1053-61 (class I).
48. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, et al. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-8 (class I).
49. Ertas M, Sagduyu A, Arac N, et al. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. *Pain* 1998;75:257-9 (class II).
50. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000;54:2115-9 (class II).
51. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1508-14 (class I).
52. Hahn K, Arendt G, Braun JS. German Neuro-AIDS Working Group. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV associated sensory neuropathies. *Journal of Neurology* 2004;251:1260-6 (class II).
53. Shlay JC, Chaloner K, Max MB, et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. The Journal of American Medical Association* 1998;280:1590-5 (class I).
54. Kiebertz K, Simpson D, Yiannoutsos C, et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Protocol Team. Neurology* 1998;242:1682-8 (class I).
55. Estanislao L, Carter K, McArthur J, et al. The Lidoderm-HIV Neuropathy Group. Lidocaine gel for HIV associated distal symmetric polyneuropathy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2004;5:1584-6 (class II).
56. Kemper CA, Kent G, Burton S, Deresinski SC. Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology* 1998;19:367-72 (class I).
57. Paice JA, Ferrans CE, Lashley FR, et al. Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000;19:45-52 (class I).
58. Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002;98:195-203 (class II).
59. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *New England Journal of Medicine* 2005;352:1324-34 (class I).
60. Nurmikko T, Bowsher D. Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1990;53:135-41.
61. Watson CP, Chipman M, Reed K, et al. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992;48:29-36 (class II).
62. Watson CP, Vernich L, Chipman M, et al. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998;51:1166-71 (class II).
63. Rowbotham MC, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for treatment of postherpetic neuralgia. *The Journal of American Medical Association* 1998;280:1837-43 (class I).
64. Rice ASC, Maton S. Post Herpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, controlled study. *Pain* 2001;94:215-24 (class I).
65. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003b;60:1274-83 (class I).
66. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35 (class I).
67. Kochar DK, Garg P, Bumb RA, et al. Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Quarterly Journal of Medicine* 2005;98:29-34 (class II).
68. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, et al. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999;80:533-8 (class II).
69. Galer BS, Jensen MP, Ma T, et al. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clinical Journal of Pain* 2002; 5:297-301 (class II).
70. Wasner G, Kleiner A, Binder A, et al. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. *Journal of Neurology* 2005;252:677-86 (class II).
71. Meier T, Wasner G, Faust M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003;106:151-8 (class II).
72. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, et al. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1989;21:265-70 (class II).
73. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, et al. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clinical Therapeutics* 1993;15:510-26 (class I).
74. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41 (class I).
75. Raja SN, Haythornwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. *Neurology* 2002;59:1015-21 (class I).
76. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *New England Journal of Medicine* 2003;348:1223-32 (class II).

77. **Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M.** Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;104:323-31 (class I).
78. **Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, et al.** The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Pain* 1998;2:321-7 (class II).
79. **Max MB, Schafer SC, Culnane M, et al.** Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988;38:1427-32 (class II).
80. **Cruccu G, Truini A.** Trigeminal neuralgia and orofacial pains. In: Pappagallo M, ed. *The Neurological Basis of Pain*. New York: McGraw-Hill, 2005:401-14.
81. **Sindrup SH, Jensen TS.** Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clinical Journal of Pain* 2002;18:22-7.
82. **Campbell FG, Graham JG, and Zilka KJ.** Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1966;29:265-7.
83. **Jensen TS.** Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *European Journal of Pain* 2002;6(Suppl. A):61-8.
84. **Kutluay E, McCague K, D'Souza J, et al.** Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:175-80.
85. **Liebel JT, Menger N, Langohr H.** Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminal neuralgie. *Nervenheilkunde* 2001;20:461-5 (class II).
86. **Beydoun A.** Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy* 2000;20:1525-1585.
87. **Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al.** Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73:223-30 (class II).
88. **Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS.** Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Annals of Neurology* 1984;15:240-4 (class II).
89. **Fromm GH, Terrence CF.** Comparison of L-baclofen and racemic baclofen in trigeminal neuralgia. *Neurology* 1987;37:1725-8 (class II).
90. **Lindstrom P, Lindblom U.** The analgesic effect of cainide in trigeminal neuralgia. *Pain* 1987;28:45-50 (class II).
91. **Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, et al.** Pimozide therapy for trigeminal neuralgia. *Archives of Neurology* 1989;46:960-3 (class II).
92. **Kondziolka D, Lemley T, Kestler JR, et al.** The effect of single-application topical ophthalmic anesthesia in patients with trigeminal neuralgia. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Neurosurgery* 1994;80:993-7 (class I).
93. **Epstein JB, Marcoe JH.** Topical application of capsaicin for treatment of oral neuropathic pain and trigeminal neuralgia. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 1994;77:135-40 (class III).
94. **Vilming ST, Lyberg T, Lataste X.** Tizanidine in the management of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 1986;6:181-2 (class III).
95. **Fromm GH, Aumentado D, Terrence CF.** A clinical and experimental investigation of the effects of tizanidine in trigeminal neuralgia. *Pain* 1993;53:265-71 (class I).
96. **Nurmikko TJ, Eldridge PR.** Trigeminal neuralgia - pathophysiology, diagnosis and current treatment. *British Journal of Anaesthesia* 2001;87:117-32.
97. **Boivie J.** Central pain. In: MacMahon SB, Koltzenburg M (eds), *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Churchill Livingstone: Elsevier, 2005:1057-75.
98. **Attal N, Bouhassira D.** Central neuropathic pain. In: Pappagallo M, ed. *The Neurological Basis of Pain*. New York: McGraw-Hill, 2005:301-19.
99. **Leijon G, Boivie J.** Central post-stroke pain - a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36:27-36 (class II).
100. **Cardenas DD, Warmis CA, Turner JA, et al.** Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96:365-73 (class I).
101. **Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al.** Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56:184-90 (class I).
102. **Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, et al.** Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96:375-83 (class I).
103. **Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, et al.** Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004;29:743-51 (class II).
104. **Drewes AM, Andreasen A, Poulsen LH.** Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 1994;32:565-9 (class II).
105. **Chiou-Tan FY, Tuel SM, Johnson JC, et al.** Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 1996;75:84-7 (class I).
106. **Svendens KB, Jensen TS, Bach FW.** The cannabinoid dronabinol reduces central pain in Multiple Sclerosis. A randomised double-blind placebo controlled cross-over trial. *British Medical Journal* 2004;329:253-61 (class I).
107. **Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, et al.** Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:812-9 (class I).
108. **Kingery WS.** A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997;73:123-39.
109. **Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al.** Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2004;22:2909-17.
110. **Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al.** Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study. *Tumori* 2002;88:239-42 (class II).
111. **Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ.** Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1996;64:293-302 (class II).
112. **Tasmuth T, Hartel B, Kalso E.** Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *European Journal of Pain* 2002;6:17-24 (class II).
113. **Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, et al.** Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15:2974-80 (class I).
114. **Watson CP, Evans RJ.** The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 1992;51:375-9 (class II).
115. **Scadding JW, Wall PD, Parry CB, et al.** Clinical trial of propranolol in post-traumatic neuralgia. *Pain* 1982;14:283-92 (class II).
116. **Berman JS, Symonds C, Birch R.** Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004;112:299-306 (class I).
117. **Bone M, Critchley P, Buggy DJ.** Gabapentin in postamputation phantom limb pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2002;27:481-6 (class II).
118. **Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N.** The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001;90:47-55.
119. **Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, et al.** Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain - results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;103:277-83 (class I).
120. **Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, et al.** Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2004;85:1-6 (class II).
121. **Pandey CK, Bose N, Garg G, et al.** Gabapentin for the treatment of pain in Guillain-Barre syndrome: a double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesthesia and Analgesia* 2002;95:1719-23 (class II).
122. **Pandey CK, Raza M, Tripathi M, et al.** The comparative evaluation of gabapentin and carbamazepine for pain management in Guillain-Barre syndrome patients in the intensive care unit. *Anesthesia and Analgesia* 2005;101:220-5 (class II).
123. **Hughes RA, Wijidicks EF, Benson E, et al.** Multidisciplinary Consensus Group. Supportive care for patients with Guillain-Barre syndrome. *Archives of Neurology* 2005;62:1194-8.
124. **Semenchuk MR, Sherman S, Davis B.** Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001;57:1583-8 (class I).
125. **Panerai AE, Monza G, Movilia P, et al.** A randomized, withinpatient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. *Acta Neurologica Scandinavica* 1990;82:34-8 (class II).
126. **Langohr HD, Stöhr M, Petrucci F.** An open and double-blind cross-over study on the efficacy of clomipramine (Anafranil) in patients with painful mono- and polyneuropathies. *European Neurology* 1982;21:309-17 (class II).
127. **Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O.** The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesthesia and Analgesia* 2001;92:488-95 (class II).
128. **Chabal C, Jacobson L, Mariano A, et al.** The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 1992;76:513-7 (class I).
129. **Wallace MS, Magnuson S, Ridgeway B.** Efficacy of oral mexiletine for neuropathic pain with allodynia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2000;25:459-67 (class I).
130. **Galer BS, Twilling LL, Harle J, et al.** Lack of efficacy of riluzole in the treatment of peripheral neuropathic pain conditions. *Neurology* 2005;55:971-5 (class II).
131. **McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, et al.** Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomised controlled crossover trial with integral n-of-1 design. *Pain* 1994;59:127-33 (class II).
132. **Serpell MG.** Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99:557-66 (class II).
133. **Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy I, Schneider U.** Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2003;290:1757-62.
134. **McCleane GJ.** 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1999;83:105-7 (class III).
135. **McCleane G.** Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000;49:574-9 (class III).
136. **Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, et al.** Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991;45:3-9 (class I).
137. **Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, et al.** Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1990;47:305-12 (class II).
138. **Beydoun A.** Clinical use of tricyclic anticonvulsants in painful neuropathies and bipolar disorders. *Epilepsy & Behavior* 2002;3:S18-S22.
139. **Carrasana E, Mikoshiba E.** Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003;25:S31-5.
140. **Cruccu G, Anand P, Attal N, et al.** EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *European Journal of Neurology* 2004;11:153-62.

141. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004;75: 234–41.
142. Watson CP, Evans RJ, Reed K, et al. Amitriptyline versus placebo in post-herpetic neuralgia. *Neurology* 1982;32:671–3 (class II).
143. Degner D, Grohmann R, Kropp S et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl. 1): S39–45.
144. Betts T, Goodwin G, Withers RM, et al. Human safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1991;32(Suppl. 2):S17–21.
145. Kalso E, Allan L, DelleMijn PL et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *European Journal of Pain* 2003;7:381–6.
146. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of action. *Pain* 1999; 83:389–400.
147. McQuay HJ. Neuropathic pain: evidence matters. *European Journal of Pain* 2002;6(Suppl. A):11–8.

DODATAK A: PREGLED FARMACEUTSKIH TVRTKI

(vidi Metode)

Kontaktirane tvrtke: Cephalon, Elan, Endo, Forest Pharmaceuticals, GSK, GW Pharma, Janssen i Johnson, Lilly, Lundbeck, Newron, Novartis, Pfizer, Schwarz Pharma, SigmaTau, UCB Pharma, Wallace Laboratories, Wyethu.

Tvrtke koje su imale odgovarajuće materijale i koje su nam ih poslale: Cephalon, Endo, Forest Pharmaceuticals, Janssen i Johnson, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Schwarz Pharma, UCB Pharma, Wyeth.

DODATAK B: POPIS AKRONIMA

AIDS (SIDA), *acquired immunodeficiency syndrome* – sindrom stečene imunodeficijencije; CBZ, *carbamazepine* – karbamazepin; CI, *confidence intervals* – interval pouzdanosti; CP, *central pain* – centralna bol; CRPS, *complex regional pain syndrome* – složeni lokalizirani sindrom boli; EMLA, *eutectic mixture of local anaesthetics (lidocaine and prilocaine)* – mješavina lokalnih aneste-

tika (lidokain i prilokain); GABA, *gamma-aminobutyric acid* – gama-aminobutirična kiselina; GBP, *gabapentin* – gabapentin; LTG, *lamotrigine* – lamotrigin; MS, *multiple sclerosis* – multipla skleroza; NMDA, *N-methyl-D-aspartate* – N-metild-aspartat; NNH, *number needed to harm* – broj potreban za naškoditi; NNT, *number needed to treat* – broj potreban za liječenje; NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drug* – nesteroidni protuupalni lijekovi; OXC, *oxcarbazepine* – okskarbazepin; PHN, *postherpetic neuralgia* – postherpetička neuralgija; PPN, *painful polyneuropathy* – bolna polineuropatija; RCT, *randomized controlled trial* – randomizirana kontrolirana studija; SCI, *spinal cord injury* – ozljeda kralježnične moždine; SNRI, *serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor antidepressants* – inhibitor ponovnog unosa serotonina-noradrenalina, antidepressivi; SR, *systematic review or metaanalysis* – sustavni pregled ili metaanaliza; SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants* – selektivni inhibitor ponovnog unosa serotonina, antidepressivi; TCA, *tricyclic antidepressants* – triciklički antidepressivi; TN, *trigeminal neuralgia* – neuralgija trigeminusa; VAS, *visual analogue scale* – vizualno analogna skala.