

Farmakološko liječenje kompleksnoga regionalnoga bolnoga sindroma (Sudeckovog sindroma)

Velimir BOŽIKOV

Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb

Primljeno/Received: 2000-09-16, Prihvaćeno/Accepted: 2000-10-06/07

Sudeckov sindrom ili kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS) složeni je patofiziološki entitet karakteriziran bolju, pogoršanjem funkcija, trofičkim promjenama, vazomotornim abnormalnostima i brzim razvojem demineralizacije. Precipitirajuća zbivanja mogu se utvrditi u dvije trećine slučajeva. To uključuje lokalnu traumu, moždani infarkt, ozljede perifernih živaca, barbiturate, tuberkulostatike i ciklosporine. Rano prepoznavanje i liječenje značajno je za sprječavanje trajne nesposobnosti. Bol se mora ispravno kontrolirati. Kratka kura visokih doza prednizolona može biti od koristi u nekih bolesnika ako se daje u ranoj fazi. Kortikosteroidi se daju oralno (30-40 mg) kroz 2 tjedna u prvih 2-6 tjedana. Kalcitonin 100-160 IJ dnevno kroz 4-8 tjedana, slijedi jedna injekcija svaki drugi dan kroz 3-6 tjedana. Obećavaju rezultati primjene bisfosfonata. Aminopropilen-difosfonat davan je intravenozno 15-60 mg dnevno kroz 3-5 dana. Alendronat i pamidronat mogu smanjiti bol, ali je evaluacija tih rezultata otežana u toj bolesti koju karakterizira vrlo različit prirodan tijek. Blokada simpatičkih živaca može biti učinkovita u smanjivanju boli zbog blokiranja ciklusa boli. Raspravlja se o razvoju i primjeni lijekova koji djeluju preko selektivnih antagonista receptora ili inhibitora sinteze enzima radi prevencije stimulacije kaskade medijatora upale koji neminovno vode u kroničnost bolesti.

Ključne riječi:

bifosfonat, citokini, eikosanoidi, kalcitonin, kompleksni regionalni bolni sindrom, neuropeptidi, NSAID-i

Pharmacologic therapy of complex regional pain syndrome

Sudeck's syndrome, complex regional pain syndrome (CRPS) is a complex pathophysiological entity characterized by pain, functional impairment, trophic changes,

vasomotor abnormalities, and the rapid development of bony demineralization. A precipitating event can be identified in two-thirds of cases. These include local trauma, strokes, peripheral nerve injuries, barbiturate, antituberculosis drugs, and cyclosporin. Early recognition and treatment are important to prevent permanent disability. Pain should be properly controlled. A short course of high-dose prednisone has been beneficial in some patients when give early in phase. Oral corticosteroids (30-40 mg of prednisone) in first 4-6 weeks for 2 weeks. Calcitonin 100-160 IU daily for 4-8 weeks, followed by one injection every second day for 3-6 weeks. Bisphosphonate have also been used in open studies with promising results. Aminopropylene diphosphonate has been given intravenously 15-60 mg daily during 3-5 days. Alendronate and pamidronate may improve pain, but an evaluation of these results is difficult in this disease characterized by very variable natural history. Sympathetic nerve block may be effective in reducing pain by blocking the pain cycle. The development and application of drug that act through selective receptor antagonism or enzymatic synthesis inhibition to prevent further stimulation of cascade mediators of inflammation that could inevitably lead to chronicity of this disease are discussed.

Key words:

bisphosphonate, calcitonin, complex regional pain syndrome, cytokines, eicosanoides, neuropeptides, NSAIDs

Uvod

Sudeckov sindrom je nedovoljno karakterizirano stanje čije raznolike i nepredvidive kliničke slike uključuju osjetljivost, bol, oticanje, nehotične kretnje, vazomotorne, sudomotorne i trofičke promjene. Poznato je da termini rabljeni u ovoj složenoj bolesti kao algodistrofija, Sudeckova atrofija, kompleksni regionalni bolni sindrom tip I. (KRBS tip I.), refleksna simpatička distrofija, najčešće slijedi traumatu i razlikujemo je od kauzalgije KRBS tip II. koja je udružena s ozljedama većih živaca.¹⁻⁴ Sudeckov sindrom uključuje brojna bolesna stanja koja zahvaćaju lokomotorni sustav, a najčešće periartikularne regije. Bol je različite kvalitete ali obično žareća, širi se izvan ozlijeđenog područja i često je udružena s osjetnim značajkama, uključujući alodiniju i hiperalgeziju. Osteoporoza je jedna od trofičkih promjena.

Mnoga istraživanja su dokazala da su bolesnici sa Sudeckovim sindromom, prije nego što su razvili kronično bolno stanje, imali stresne situacije, a po nekim čak u 80 % slučajeva. Navodi se da ti bolesnici iskazuju veću zabrinutost, da imaju poteškoće u kontaktu i da osjećaju strah. Žene su sklonije takvim stanjima. Ukoliko je bolesnik s ozljedom psihički nestabilan, depresivan i nalazi

se u stresu, postoji velika vjerojnost da će razviti kompleksni regionalni bolni sindrom². Precipitirajuća zbivanja mogu se utvrditi u dvije trećine slučajeva. To uključuje lokalnu traumu, moždani infarkt, ozljede perifernih živaca, barbiturate, tuberkulostatike i ciklosporine.

S obzirom da je sindrom uzrokovan neurološkim, visceralnim i metaboličkim poremećajima, liječenje treba započeti što ranije kako bi se ublažili bolovi i prekinuo luk refleksa koji je odgovoran za vazomotorne poremećaje. Rana terapijska intervencija u liječenju algodistrofije od velike je važnosti. Liječenje će biti učinkovitije ako se započne što ranije i ako se utvrdi dijagnoza prije radioloških znakova bolesti.

Ciljevi liječenja jesu:

- suzbijanje boli,
- popravljavanje i sprječavanje vazomotornih poremećaja,
- smanjenje visceralne staze,
- sprječavanje demineralizacije kostiju,
- sprječavanje kapsularne retrakcije i kontraktura,
- smanjivanje depresivnog i anksioznog raspoloženja bolesnika,
- smanjiti trajanje funkcijskih smetnja.

Kontrola boli s nesteroidnim protivupalnim lijekovima (NSAR) je u započinjanju liječenja sredstvo izbora, premda će često biti neophodno potrebna primjena jačih analgetika⁵. NSAR su blagi neopioidni analgetici, a kod jače boli daju se u kombinaciji s opioidnim analgeticima. NSAR svoje analgetsko ali i protivupalno djelovanje postižu inhibiranjem sinteze prostaglandina, zbog čega dolazi do desenzibilizacije nociceptora na kemijske nokse u tkivu zahvaćenom upalom te smanjenja količine kemijskih podražaja na nociceptore.

Najčešće su nuspojave probavnog sustava, a javljaju se u 15 do 21% bolesnika⁶. Danas imamo novu generaciju selektivnih NSAR-a, koji inhibiraju samo prostaglandine odgovorne za nastanak upalnih procesa, a ne djeluju na prostaglandine probavnog sustava. To su COX2 inhibitori i vrlo rijetko imaju blage nuspojave⁷⁻⁹. Opioidni analgetici su do pojave tramadol-hidroklorida rijetko primjenjivani u liječenju reumatskih bolesti. Tramadol-hidroklorid djeluje analgetski kroz centralni učinak, a učinkovitost mu je između kodeina i morfina. Tramadol ostvaruje analgetski učinak usklađenim mehanizmom dvaju mehanizama, s jedne strane kao slabi agonist slabo se veže na opioidne receptore, čime inhibira prijenos impulsa boli (ima 6 puta manji afinitet od mor-

fina za m-receptore), a s druge strane sprječava ponovno preuzimanje noradrenalina i serotonina u silaznom inhibicijskom sustavu na razini leđne moždine, što povećava učinak fizioloških inhibicijskih putova. Tramadol je dosad uzimalo više od 50 milijuna bolesnika iz više od 90 zemalja. U dnevnoj dozi većoj od 400 mg tramadol je pokazao ekvivalentnu učinkovitost kao kodein, dekstropropiksifen, paracetamol i aspirin. Parenteralno davanje veće doze (150-250 mg početna je doza, do iznad 600 mg dnevno), tramadol je učinkovit u smanjivanju teške boli. Slabi afinitet za opioidne receptore omogućuje tramadolu da bitno ne djeluje na disanje i cirkulaciju, uglavnom ne izaziva pospanost, sedaciju i opstipaciju, može se kombinirati s drugim lijekovima i što je najvažnije, u terapijskim dozama ne uzrokuje razvoj tolerancije i ovisnosti. Unatoč tih dobrih odlika, posebice u starijih osoba, potreban je oprez zbog nuspojava najčešće onih središnjega živčanog sustava: mučnina, znojenje, suhoća usta, vrtoglavica, somolentnost¹⁰. Ponekad je potrebna i potpora psihoterapeuta koji će primjenom spoznajno-samosvjesnih metoda pokušati utjecati na psihološke uzroke i pomoći bolesniku da ojača svoje samopouzdanje, što će dovesti do bržega i povoljnijeg ishoda liječenja¹⁰.

Radi uspostavljanja psihičke ravnoteže povremeno je potrebna primjena sedativnih sredstava (diazepam), tricikličkih antidepresiva (amitriptilin), pa i neuroleptika (klorpromazin i haloperidol, koji imaju također alfa-adrenergičko djelovanje). Benzodiazepinski preparati povoljno djeluju na motoričke smetnje koje se javljaju pri pokretu u Sudeckovu sindromu, kao što su spazmi mišića, žarišna distonija, mlohavost, ritmički mioklonus i posturalni tremor¹⁰.

Oralni kortikosteroidi (30-40 mg prednizolona) u prvih 4-6 tjedana za 2 tjedna mogu se uporabiti za smanjivanje povišenoga metaboličkog prometa¹¹. Kortikosteroidi djeluju posredno na smanjenje boli smanjujući edem, vjerojatno mehanizmom stabilizacije bazalne membrane i smanjivanjem propustnosti kapilara i smanjivanjem fibroziranja oštećenog tkiva. Danas se smatra da kortikosteroidi mogu uzrokovati značajne nuspojave i da nisu osobito učinkoviti u tim slučajevima. Blokatori alfa-receptora sprječavaju vazokonstrikciju kože i potkožnoga tkiva, a takav učin imaju neuroleptici haloperidol i klorpromazin. Od koristi mogu biti arterijski vazodilatatori, blokatori kalcijevih kanala, npr. nifedipin.

Kalcitonin 100-160 IU dnevno kroz 4-8 tjedana, nakon čega slijedi jedna injekcija svakoga drugog dana kroz sljedećih 3-6 tjedana, daje se radije nego li oralni kortikosteroidi u ranoj fazi, posebice kad je izlučivanje hidroksiprolina u urinu povećano¹²⁻¹³. Ako se započne tom terapijom čim se pojave simptomi algo-

distrofije, već nakon par tjedana postižu se ovi rezultati:

- u većine bolesnika znatno se smanje ili potpuno prestaju bolovi već nakon par dana,
- smanje se vazomotorni poremećaji (mehanizam djelovanja nije razjašnjen),
- do izvjesnoga stupnja sprječava se demineralizacija kostiju; u distrofičnoj fazi bolesti učinkovitost nije dokazana.

Kalcitonin može uzrokovati nauzeju, zarumen i povraćanje, smanjenjem doze smanjuju se i nuspojave.

Tablica 1. Oralni i lijekovi za lokalnu primjenu				
Lijek	Uobičajena doza	Mehanizam	Glavni kratkoročni nedostaci ili nuspojave	Kontraindikacije
Amirtipilin (Amyzol)	10 mg tbl 25 mg tbl	inhibira amino pumpe (smanjuje utok norepinerfina)	uspavljuje: antimuskarinski nuspojave; ortostatska hipotenzija	s gvanetidinsulfatom ili bretiliumom
Feniton (Difetoin)	100 mg tbl	smanjenje oporavka membranskog potencijala, inhibira amino pumpu, stabilizira sinaptičke membrane	malo uspavljuje; preporučuje se mjerenje vrijednosti u serumu	dugotrajna uporaba
Karbamazepin (Tegretol)	50 mg tbl	blokira živčana pražnjenja; Na ⁺ blokera kanala	neurološki supresija koštane srži; hepatotoksičan; ataksija	anamneza supresije koštane srži; pojačana osjetljivost na tricikličku komponentu; istovremeno inhibitori monoamino oksidaze
Klonidin (Katapresan)	0,30 mg tbl	zahvaća adrenergički prijenos sa snažnim selektivima za presinaptička mjesta vazomotornih vlakana; α -2-adrenergički agonisti	iritacija kože, osip oko plika, varira pasivna apsorpcija lijeka	bubrežna bolest; srčani blok; β -blokeri

U posljednje vrijeme daju se bisfosfonati s obećavajućim rezultatima. Uvjerljivo smanjenje boli u bolesnika s KRBS tip I, nakon intravenskog davanja pamidronata opisano je 1988. godine¹⁴, i najmanje tri otvorena ispitivanja intravenske primjene pamidronata¹⁵⁻¹⁷, te jedno izvješće djelomice dvostruko slijepog pokusa intravenski danog alendronata¹⁸ potvrdili su da se bol ublažila u nekih, ali ne svih bolesnika. Klodronat također smanjuje bol¹⁸.

Tablica 2. Parenteralni lijekovi (IV + IM medikacije)				
Lijek	Metoda propisivanja lijeka i uobičajena doza	Mehanizam	Glavni kratkoročni nedostaci ili nuspojave	Kontraindikacije
Gvanetidni sulfat	IV regionalno do 30 mg; obično se mora ponoviti	blokatori Norepinfirina; stabilizacija postsinaptičke membrane	ortostatička hipotenzija	triciklički antidepresivi
Klonidin	kontinuirano epiduralno 10-40 mg/h	smanjenje regionalnog simpatičkog otoka s izravnim djelovanjem na leđnu moždinu	hipotenzija; produžena sedacija	uznapredovala bubrežna insuficijencija, teži AV blok, istovremena uporaba α -agonista ili antagonista
Fenolamin	IV injekcije 5-15 mg	α -adrenerički blokatori	hipotenzija	
Reserpin		norepinefrin inhibitor	ortostatska hipertenzija	
Bertilijum	IV regionalno 100-200 mg	blokatori norepinfirina; ispražnjuje terminalne vezikule		

Bol se ublažila unutar tri dana od početka terapije¹⁴ i poboljšanje je trajalo mjesecima. Izviješteno je poboljšanje funkcije zahvaćenog ekstremiteta. Alendronat i pamidronat smanjili su bolove u bolesnika sa Sudeckovom atrofijom, ali je evaluacija tih rezultata vrlo otežana zbog vrlo varijabilne prirode te bolesti. Davan je aminopropilin-disfosfonat (ADP) 15-60 mg intravenozno dnevno kroz 3-5 dana. Nije razjašnjen mehanizam kojim bisfosfonati smanjuju bol. Taj lijek

inhibira osteoklaste i time sprječava resorpciju kosti, a time se ne može objasniti ublažavanje boli. Vjerojatno je to učinak na prostaglandin E2 i nociceptivne tvari¹⁹. Izgleda da su bisfosfonati sposobni učiniti osjetljivim aferentna vlakna živaca, kroz čije okončine se oslobađaju različiti neuropeptidi i neuromodulatori tijekom bolesti i traume. Obrnuto, ti neuropeptidi, koji uzrokuju vazodilataciju i upalne učinke, često slične simpatički posredovanim fenomenima²⁰, mogu pridonijeti boli i možda trofičkim promjenama u različitim tkivima, uključujući i kosti²¹. Najčešće upotrebljavani oralni medikamenti izneseni su u tablici 1, a parenteralni u tablici 2.

Analgezija

Analgeziju primjenjuje nekoliko specijalnosti: ortopedi, kirurzi, anesteziolozi i fizijatri. Za analgeziju se upotrebljavaju lokalni anestetici za blokadu živčanih puteva i transmisije boli, a anestetici se ubrizgavaju paravertebralno ili epiduralno do korijenova miješanih živaca. Također se intraspinalno primjenjuju opijati. U cilju postizanja simpatikolize daje se regionalno intravenozna simpatička blokada s gvanetidinom koji je kompetitivni inhibitor noradrenalina ili sa simpatikolitikom rezerpinom koji ispražnjava zalihe kateholamina u živčanim okončinama. Alternativno se ti lijekovi mogu primijeniti i peroralno. Gvanetidin se može davati i metodom jontofereze koja se pokazala uspješnom u 80 % bolesnika. Kemijska simpatektomija radi se s 6 %-tnim fenolom, 50 %-tnim alkoholom i glicerolom, termo- i kriolezijom, a u krajnjoj nuždi i kirurška simpatektomija. U posljednje vrijeme s uspjehom se primjenjuje tehnika stereotaksije s velikom preciznošću lezije odabranoga živčanog tkiva².

Kod bolne periferne neuropatije primjenjuju se implantabilni elektronički stimulatori.

Novo perspektive farmakološke intervencije

Protivupalno djelovanje glukokortikoida djelomice je udruženo s njihovim uplitanjem u sintezu prostaglandina. Fosfolipaza A2 i citooksigenaze ključni su enzimi biosinteze prostaglandina i ciljevi su djelovanja glukokortikoida. U usporedbi s NSAR-om, glukokortikoidi se mogu smatrati "nečistim lijekovima", jer uz neselektivnu inhibiciju sinteze citokina i istiskivanja drugih enzima povezanih s upalom, također pobuđuju mnoga neželjena metabolička djelovanja. Nije uvjerljiv dokaz da glukokortikoidi zahvaćaju neurogenu inflamaciju preko inhibicije oslobađanja neuropeptida iz aferentnih C-vlakana ili kroz visoku

regulaciju peptidaza kojima degradira proupalne peptide. U sindromu kompleksne regionalne boli tipa I., sustavno davanje visokih doza kortikosteroida dostatno je jedino kad se počnu davati u trenutku otkrića i nastave tijekom nekoliko mjeseci. Ograničenje čini kortikosteroidna rezistencija, a približno jedna trećina bolesnika ne odgovara na kortikosteroidnu terapiju. Ti bolesnici mogu biti liječeni dostupnim imunosupresivnim lijekovima, npr. azatioprinom, metotreksatom i ciklosporinom. Više specifično, uzevši u obzir različite stupnjeve u kaskadi medijatora upale, farmakološka intervencija može biti usmjerena na simptomatsko liječenje ili prevenciju razvoja kronične bolesti s upalnim fenomenima. Slijedeći inicijalna zbivanja, subakutnu i kroničnu upalu, tri skupine farmaka moraju se razviti za adekvatno liječenje kompleksa regionalnoga bolnoga sindroma tipa I.²²

1. Lijekovi koji će djelovati na neuropeptide

Tijekom započinjanja upalnoga procesa u sindromu kompleksne regionalne boli tipa I. glavna klinička zapažanja su edem i bol. Budući supstancija P može izazvati edem, vazodilataciju i ekstravazaciju limfocita i mastocita kroz stijenke kapilara, nakon što su se izlučili proupalni medijatori interleukin-1 a i TNF-a, i interleukin-6, interleukin-8 i TNF-a u epitelnim stanicama, primjena selektivnih antagonista receptora tahikina NK1 bit će korisna²³.

Eksperimentalno su ti antagonisti u kasnoj fazi KRBS-tipa I. pokazali bolje učinke nego analgetici i antidepresivi.

Mnogo se očekuje od razvoja tvari slične kapsaicinu, koja razvija protivupalna svojstva nakon ponovljene primjene²⁴.

2. Lijekovi koji će djelovati na citokine

Ako KRBS tip I. shvatimo kao upalnu bolest kože, neki klinički aspekti slični su onima u atopičkom dermatitisu, psorijazi i alergijskoj kontaktnoj hipersenzitivnosti. Tu T-limfociti imaju glavnu ulogu u međudjelovanju stanica uključених u proces upale. Lokalna primjena ABT-281, makrolaktamskog inhibitora T-pomoćnica tipa 1 i 2 priduljene biosinteze citokina, pokazala je veću učinkovitost od lokalne primjene kortikosteroida u kontaktnoj hipersenzitivnosti izazvanoj dinitroklorbenzenom u eksperimentalne životinje.

Drugi mogući put uplitanja u ravnotežu T-pomoćnica tipa 1 i 2, udruženo s biosintezom citokina, je upotreba promjene imunskog odgovora npr. imikvimodom. Donedavna se ta supstancija koristila u liječenju virusima

uzrokovanim genitalnih bradavica. Glavni učinak toga lijeka je indukcija IFN γ i interleukina-12. Premda precizno nije poznat mehanizam djelovanja imi-quimoda, obećava njegova selektivna imunomodulacija i inhibicija interleukina-4 i interleukina-5, koji se pojačano javljaju u atopičkoj bolesti. Izvijesteno je da u bolesnika sa psorijatičkim artritismom tri infuzije sa himerskim monoklonalnim protutijelima tumorske nekroze faktora alfa (infixiamb) značajno popravljaju kliničku sliku. To isto je potvrđeno i u bolesnika s refrakternom upalom crijeva.

Terapija s himeričnim protiv tumorskim nekroza faktorom alfa zadovoljavajuće je upotrijebljena i u reumatoidnom artritismu. Otvara se mogućnost nove terapije reumatskog artritisa, a vjerojatno i sindroma kompleksne regionalne boli tipa I., ciljajući citokine s blokadom interleukina-1, interleukina-2 i interleukina-6²⁵. U tijeku je kliničko ispitivanje protivupalnog djelovanja interleukina-10, koji okreće razgradnju hrskavice i interleukina-4 koji smanjuje stvaranje prostaglandina.

3. Lijekovi koji djeluju na eikosanoide

Općenito su NSAR lijekovi prvog izbora za liječenje upala. Kod dugotrajnog uzimanja uobičajenih doza NSAR-a u mnogih bolesnika javljaju se nuspojave koje variraju od gastrointestinalnih poteškoća do renalne i teže hepatotoksičnosti. Iznahašće druge ciklooksigenaze pobudilo je iznalaženje novih protivupalnih lijekova.

Enzim ciklooksigenaza-2 odsutan je u zdravom tkivu, a za vrijeme upale njezine vrijednosti snažno se povise. Ciklooksigenaza-2 može biti inducirana u migracijskim stanicama s bakterijskim liposaharidima, citokinima i čimbenicima rasta. Otkad su otkrivena različita mjesta djelovanja NSAR-a, na sastav ciklooksigenaze-1-1 (COX-1), koja sintezom prostaglandina zaštićuje oštećenje želuca i bubrega, uloženo je mnogo napora u razvoj selektivnih ciklooksigenaza NSAR-a²⁶.

Prema recentnoj literaturi meloksikam²⁷ i nimesulid²⁸ su najselektivniji inhibitori ciklooksigenaze-2 koji se mogu davati za dugotrajno liječenje KRBS tip I. radi smanjivanja upale i omogućavanja analgezije. Imajući na umu često zapažene gastrointestinalne ozljede i smrti u svezi s uzimanjem NSAR-a, moraju se uzeti u obzir ne samo specifičnosti ciklooksigenaze-1 i ciklooksigenaze-2, već i njihov zaštitni učinak gastrointestinalnoga trakta.

LITERATURA

1. Kozin F. *Reflex sympathetic dystrophy: a review*. Clin Exp Rheumatol 1992;10:401-09.
2. Gilliland BC. *Reflex sympathetic dystrophy syndrome*. U: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (ur). *Harrison's principles of internal medicine*. Mc Graw-Hill, New York 1994:1707.
3. Höfferle-Felc A. *Morbus Sudeck ali kompleksni regionalni bolećinski sindrom*. Med razgl 2000;39:71-78.
4. Birklein F, Riedl B, Griessinger N, Neundorfer B. *Complex regional pain syndrome. Clinical and autonomic disorders during acute and chronic illness stages*. Nervenarzt 1999;70:335-341.
5. Vane JR, Botting R. *Mechanism of action of antiinflammatory drugs*. Scand J Rheumatol 1996;25(suppl 102):9-21.
6. Singh G, Ramey DR. *NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective - 1997*. J Rheum 1998;25:8-16.
7. Bjarnason I, Thjodleifsson B. *Gastrointestinal toxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs: the effect of nimesukide compared with naproxen on the human gastrointestinal tract*. Rheumatology 1999;38:24-32.
8. Dray PD. *Inflammatory mediators of pain*. Br J Anaesth 1995;75:125-131.
9. Štambuk B. *Reumatske bolesti i bol*. Fiz. med. rehabil. 2000;17(1-2):47-53.
10. Bamigbade TA, Langford RM. *The clinical use of tramadol hydrochloride*. Pain Reviews, 1998;5:155-182.
11. Doury P, Dequeker J. *Algodystrophy/reflex sympathetic dystrophy syndrome*. U: Klippel JH, Dieppe PA (ur). *Rheumatology*, second edition, Mosby, London 2000;44/1-7.
12. Doury P, Massisa P, Meunier P, Sequy E, Julien A, Caulin F. *Calcitonin in the treatment of algodystrophy: an update. International symposium on calcitonin*. Milan (1984). In: Doepfner E ed. Excerpta Medica; 1986:182-7.
13. Gobelet C, Walpurger M, Meller JL. *The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy*. Pain 1992;48:171-5.
14. Devogelaer JP, Dall' Armellina S, Haux JP, Nagant de Deuxchaisnes C. *Dramatic improvement of intractable reflex sympathetic dystrophy syndrome by intravenous infusions of the second generation bisphosphonate APD*. J Bone Res 1988; 3(suppl 1):S122 (abstr 213).
15. Rehman MTA, Clayson AD, Marsh D, Adams J, Cantrill J, Anderson DC. *Treatment of reflex sympathetic dystrophy with intravenous pamidronate*. Bone 1992;13: 116-(abstr).

16. Mailefert JF, Chatard C, Owen S, Peere T, Tavernier C, Tebib J. *Treatment of reflex sympathetic dystrophy with pamidronate*. Ann Rheum Dis 1995; 54:687.
17. Cortet B, Flipo RM, Coquerelle P, Duquesnoy B, Delcambre B. *Treatment of severe, recalcitrant reflex sympathetic dystrophy: assessment of efficacy and safety of the second generation bisphosphonate pamidronate*. Clinical Rheumatology 1997; 16(1):51-56.
18. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. *Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome*. Ann Rheum Dis 1997;56:201-04.
19. Strang P. *Analgesic effect of bisphosphonates on bone pain in breast cancer patients*. Acta Oncol Suppl 1966;35:50-54.
20. Schott GD. *An unsympathetic view of pain*. Lancet 1955;345:634-36.
21. Dray A. *Neurogenic mechanisms and neuropeptides in chronic pain*. Prog Brain Res 1966; 110:85-94.
22. Huygen FJPM, Bruijn AGJ, Klen J, Zijlstra FJ. *Neuroimmune alterations in the complex regional pain syndrome*. European Journal of Pharmacology 2001;429: 101-113.
23. Branchet-Gumila MC, Boisnic S, Le Charpentier Y, Nonotte I, Montastier C, Breton L. *Neurogenic modifications induced by substance P in an organ culture of human skin*. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 1999;12:211-20.
24. Cheshire WP, Snyder CR. *Treatment of reflex sympathetic dystrophy with topical capsaicin. Case report*. Pain 1990; 42:307-311.
25. Breedveld FC. *Future trends in treatment of rheumatoid arthritis cytokine targets*. Rheumatology (Oxford 1999);38(suppl 2):11-13.
26. Mitchell JA, Warner TD. *Cyclo-Oxygenase-2, Pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy*. Br J Pharmacol 1999;128:1121-32.
27. Davies NM, Skjodt NM. *Clinical pharmacokinetics of meloxicam. A cyclooxygenase-2 preferential non-steroidal anti-inflammatory drug*. Clin Pharmacokinet 1999;36:115-126.
28. Bernareggi A. *Clinical pharmacokinetics of nimesulide*. Clin Pharmacokinet 1998; 35:247-74.