Tratamentul durerii neuropate

N. Attal[1], G. Cruccu[2], R. Baron[3], M. Haanpaa[4], P. Hansson[5], T. S. Jensen[6], T. Nurmikko[7]

[1] Spitalul Ambroise Pare´, APHP, Boulogne-Billancourt, şi Universitatea Versailles-Saint-Quentin, Franţa;[2] Universitatea La Sapienza, Roma, Italia;[3] Universitatsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germania; [4] Spitalul Universitar Helsinki, Helsinki, Finlanda; [5] Institutul/ Spitalul Universitar Karolinska, Stockholm, Suedia; [6] Spitalul Universitar Aarhus, Aarhus, Danemarca; [7] Universitatea din Liverpool, UK

Generalităţi şi obiective

Durerea neuropată (DN) poate fi determinată de o leziune sau o boală a sistemului somatosenzitiv [1] şi se estimează că în Europa afectează 7-8% din populaţia generală [2,3]. Managementul DN reprezintă o provocare deoarece răspunsul terapeutic la majoritatea medicamentelor rămâne imprevizibil [4] în ciuda încercărilor de a dezvolta o abordare terapeutică mult mai raţională [5,6]. În 2006, Federaţia Europeană a Societăţilor Neurologice (EFNS) a elaborat primul ghid de tratament farmacologic pentru DN [7]. Din 2006 au apărut noi studii randomizate controlate (SRC) pentru diferite tipuri de DN, justificând aceasta actualizare.

Obiectivele grupului nostru de lucru au fost: (a) să examineze toate SRC-urile efectuate în diferite tipuri de DN începând cu 2005; (b) să propună recomandări ce au ca scop să ajute clinicienii în a alege tratamentul pentru diferite tipuri de DN; (c) să propună studii ce pot clarifica aspectele nerezolvate.

Metode

Am consultat biblioteca Cochrane începând din 2005. Atunci când aceasta nu ne-a putut furniza studii de nivel înalt legate de o anumită condiţie a durerii neuropate sau despre un medicament presupus a fi eficient în durerea neuropată, am extins căutările la MEDLINE şi alte baze de date electronice. Ca şi în primul ghid am realizat capitole separate şi ghiduri în funcţie de etiologia afecţiunii respective. Clasificarea dovezilor şi recomandărilor au fost în acord cu standardele EFNS [8].

Criteriile de includere au fost: studii de clasă I sau II (studiile de clasă inferioară au fost evaluate în cazurile în care studii de nivel mai înalt nu au fost disponibile); studii ce au inclus pacienţi cu DN probabilă sau definită [1] sau nevralgie trigeminală; DN cronică (>=3 luni); durerea ce a foat considerată ca obiectiv primar (ex. Studii în care disestezia a fost scopul primar, precum în neuropatia indusă de chimioterapie, au fost excluse); eşantion de minim 10 pacienţi; durata tratamentului şi urmărirea pacienţilor să fie clar specificate; tratament fezabil pentru un pacient din ambulatoriu, studii referitoare la evaluarea medicamentelor utilizate curent sau a celor aflate în fază clinică III de dezvoltare; toate citările din lucrare să fie în limba engleză.

Criteriile de excludere au fost: serii duplicate de pacienţi, cazuri în care nu există o dovadă a unei leziuni a sistemului somatosenzitiv (CRPS I, fibromialgia, durerea lombară),

studii ce au folosit rezultate nevalidate, terapii care acţionează direct asupra bolii (acid alfalipoic pentru diabet), tratamente de prevenţie.

Am extras informaţii depre eficacitatea lor asupra simptomelor şi semnelor durerii, calităţii vieţii, somnului şi stării afective şi despre efectele lor adverse (vezi materialul suplimentar de pe pagina web).

Rezultate

Strategia noastră de cercetare a identificat 64 de studii randomizate controlate începând din ianuarie 2005, ce au folosit placebo sau medicaţie activă ca şi comparatori şi trei subgrupuri sau analize post hoc a studiilor randomizate controlate anterioare.

Polineuropatia dureroasă

Polineuropatia dureroasă (PND) este o cauză frecventă de durere neuropată. Polineuropatia dureroasă diabetică şi non-diabetică au simptomatologie şi răspuns terapeutic asemănătoare, cu excepţia neuropatiei HIV.

Antidepresivele

Eficacitatea antidepresivelor triciclice (ATC) a fost pe deplin stabilită în PND (mai ales diabetică), deşi aceasta s-a bazat doar pe studii de clasă I şi II efectuate într-un singur centru [7,9,10]. Aceste SRC au raportat eficienţa venlafaxinei ER în PND, deşi, într-un studiu comparativ, aceasta pare mai mică decât a imipraminei, atât la responderi cât şi asupra calităţii vieţii [7,11]. Efectele adverse sunt în principal gastrointestinale, dar la 5% dintre pacienţi au fost raportate creşteri ale valorilor tensionale şi modificări electrocardiografice (ECG) semnificative clinic. Eficacitatea duloxetinei în PND diabetică este stabilită prin trei studii efectuate la scară largă [12], cu eficacitate similară cu cea a gabapentinei/pregabalinei, conform unei meta-analize finanţate de industria în domeniu, [13], deşi comparaţiile directe lipsesc; a fost raportat că efectul ar persista un an [14]. Efectele adverse frecvente sunt greaţa, somnolenţa, senzaţia de gură uscată, diareea, hiperhidroza şi ameţeala; ratele de întrerupere a medicaţiei sunt 15-20% [15,16]. Efectele adverse cardiovasculare al Duloxetinei sunt minore sau absente, dar au fost raportate cazuri rare de hepatotoxicitate[15]. Inhibitorii selectivi de recaptare ai serotoninei (SSRI) sau mianserina, determină doar o uşoară ameliorare a durerii, sau nu o ameliorează deloc [7,17].

Antiepilepticele

Gabapentina şi pregabalina sunt eficiente în PND diabetică [18, 19], cu efecte dependente de doză în cazul pregabalinei (câteva studii cu efecte negative pentru doza de 150mg/zi, studii preponderent pozitive pentru doza de 300-600 mg/zi) [19] iar într-un studiu recent de clasă I eficacitatea a fost similară pentru gabapentină şi antidepresive triciclice (ATC)-nortriptilină [20]. Efectele secundare includ ameţeală, somnolenţă, edeme periferice, creştere ponderală, astenie, cefalee şi senzaţie de gură uscată. Într-un studiu comparativ recent, doar două efecte secundare au diferenţiat gabapentina de nortriptilină: senzaţia de gură uscată (mai frecventă la

nortriptilină) şi tulburările de concentrare (mai frecvente la gabapentină) [20]. Ratele de renunţare la tratamentul cu pregabalină variază între 0 (150 mg/zi) şi 20% (600 mg/zi) [19, 21]. Toate celelalte antiepileptice studiate au prezentat rezultate variate şi uneori discrepante. Studiile de clasă III mai mici, sugerează eficacitatea carbamazepinei [7], în timp ce studii mai mari, placebo-controlate, arată de obicei beneficii limitate sau absenţa beneficiilor (tabelul 26.1) [7, 22-29]. Un motiv pentru acestă variabilitate ar putea fi un efect placebo important [30].

Opioidele

Oxicodona, tramadolul [31, 32] şi combinaţia tramadol/acetaminofen [33] reduc durerea în PND diabetică. Efectele secundare includ în principal greaţă şi constipaţie, dar utilizarea pe termen lung a opioidelor poate fi asociată cu întrebuinţarea greşită a acestora (2.6% într-un studiu recent efectuat pe un registru de 3 ani despre oxicodonă în DN în principal diabetică, deşi rate mai mari au fost de asemenea raportate) [4, 34]. Tramadolul ar trebui folosit cu precauţie la pacienţii în vârstă, datorită riscului de apariţie a confuziei şi nu se recomandă asocierea sa cu medicamente ce acţionează pe recaptarea serotoninei cum sunt SSRI-urile [7, 32]. Combinaţia tramadol/acetaminofen pare mai bine tolerată [33].

Altele

Studii recente au raportat eficacitatea toxinei botulinice tip A [35], a derivaţilor nitraţi [36, 37], şi a unui nou agonist nicotinic [38]. Dintre celelalte medicamente studiate în PND, pentru unul s-a raportat o evoluţie pozitivă (levodopa), pentru altul, studiile au arătat rezultate discrepante (antagoniştii NMDA), în timp ce restul au avut eficienţă limitată sau deloc (tabelul 26.1) [10, 39].

Terapii combinate

Trei studii de clasă I au descoperit superioritatea combinaţiilor gabapentină-opioide (morfină, oxicodonă) şi gabapentină-nortriptilină la pacienţii cu DN diabetică, atunci când acestea au fost comparate cu fiecare medicament în parte, două studii incluzând şi nevralgia postherpetică [20, 41, 41], în timp ce un studiu mai mic sugerează superioritatea combinaţiei gabapentină-venlafaxină în comparaţie cu gabapentină şi placebo [7].

Neuropatia asociată cu infecţia HIV

Majoritatea studiilor iniţiale referitoare la neuropatia HIV au fost negative (tabelul 26.1) [7, 42]. Doar lamotrigina a fost moderat eficientă la pacienţii care primeau terapie antiretroviralâ [43]. Studii randomizate controlate recente au descoperit eficacitatea fumatului de cannabis (1-8% tetrahidrocannabinol pentru 5 zile) asupra intensităţii durerii dar nu asupra dispoziţiei sau funcţionalităţii [44, 45]. O aplicare unică a unui plasture cu capsaicină în doză mare (8%) la nivelul piciorului pentru 30, 60 sau 90 de minute a fost superioară aplicării unei concentraţii scăzute (0.04%) în grupul de 30 şi de 90 de minute, fără modificări detectabile ale pragurilor senzitive timp de 2 până la 12 săptămâni [46]. Cu toate acestea, un alt studiu raportat într-o recenzie sistematică [47] a fost negativ în ceea ce priveşte obiectivul primar.

Tabelul 26.1 Clasificarea dovezilor pentru tratamentele medicamentoase în afecţiunile dureroase neuropate studiate frecvent şi recomandări de utilizare[a]

Etiologie	Nivel A de eficacitate	Nivel B de eficacitate	Nivel C de eficacitate	Nivel A/B de ineficienţă sau rezultate discrepante	Recomadări de primă linie	Recomandări de a doua sau a treia linie
DN diabetică[1]	Duloxetină	Toxină botulinică*	Carbamazepină	Cremă cu capsaicină	Duloxetină	Opioide
	Gabapentină-morfină ATC	Dextrometorfan Gabapentină-Venlafaxină*	Fenitoină	Lacosamidă Lamotrigină	Gabapentină Pregabalină	Tramadol[3]
	Gabapentină Agonist de nicotină*** Derivaţi nitraţi** Oxicodonă ATC[2] Tramadol singur sau cu acetaminofen Venlafaxină ER	Levodopa*		Memantină Mexiletină Mianserină Antagonist NK1** Oxcarbazepină SSRI Clonidină topică Topiramat Valproat Zonisamidă	ATC Venlafaxină ER	
NPH	Plasture cu 8% capsaicină** Gabapentină Gabapentină ER Plasturi cu lidocaină Opioide (morfină, oxicodonă, metadonă) Pregabalină ATC[2]	Cremă cu capsaicină Valproat*		Benzidamidă topică Dextrometorfan Flufenazină Memantină Lorazepam Mexiletină Inhibitor de COX-2* Tramadol	Gabapentină Pregabalină ATC Plasturi cu lidocaină[4]	Capsaicină Opioide
Nevralgia trigeminală clasică	Carbamazepină	Oxcarbazepină	Baclofen* Lamotrigină* Pimozidă* Tizanidină*		Carbamazepină Oxcarbazină	Chirurgie
Durerea centrală[5]	Canabinoide (oro-mucoase**, orale) (SM)	Lamotrigină (DNPAVC)		Carbamazepină	Gabapentină	Canabinoide
	Pregabalină (LMS)	ATC (LMS, DCPAVC) Tramadol (LMS)* Opioide		Gabapentină Lamotrigină (LMS) Levetiracetam Mexiletină S-Ketamină iont. Valproat	Pregabalină ATC	Lamotrigină Opioide Tramadol (LMS)

[a] Tratamentele sunt prezentate în ordine alfabetică. Doar medicamentele folosite ca doze repetate sunt prezentate (cu excepţia tratamentelor cu durată îndelungată cum sunt plasturii cu capsaicină). Medicamentele marcate cu un asterisc au fost eficiente în studii unice de clasă II sau III şi nu sunt în general recomandate. Medicamentele marcate cu două asteriscuri nu sunt încă disponibile.

[1]Neuropatia diabetică a fost cea mai studiată. Doar ATC, tramadolul şi venlafaxina au fost studiate în neuropatiile non diabetice.

[2]Amitriptilină, clomipramină (neuroaptia diabetică), nortripitlină, desipramină, imipramină

[3]Tramadolul poate fi considerat prima linie de tratament la pacienţii cu exacerbări acute de durere, în special în combinaţia

tramadol/acetaminofen.
[4]Lidocaina este recomandată la pacienţii în vârstă.
[5]Canabinoide (efecte pozitive în SM) şi lamotrigina (efecte pozitive în DCPAVC dar rezultate negative în SM şi LMS exceptând pacienţii cu leziuni incomplete şi alodinie indusă de atingere uşoară într-un studiu bazat pe analiză post hoc) sunt propuse pentru cazurile refractare.
Abrevieri: iont.: iontoforeză; DCPAVC: durere centrală post AVC, ER: eliberare prelungită, SM: scleroză multiplă, NPH: nevralgie post herpetică; LMS: leziuni ale măduvei spinării; ATC: antidepresive triciclice

Recomandări

Recomandăm ATC, gabapentina, pregabalina şi inhibitorii de recaptare a serotonin-norepinefrinei (SNRI) (duloxetina, venlafaxina) ca primă linie de tratament în PND (Nivel A). Tramadolul (Nivel A) este recomandat ca a doua linie de tratament, cu excepţia pacienţilor cu exacerbări dureroase (pentru combinaţia tramadol/acetaminofen) sau cei cu predominanţa durerii non-neuropate coexistente (având în vedere eficacitatea sa larg stabilită în durerea nociceptivă). A treia linie de tratament este reprezentată de opioidele puternice datorită problemelor legate de siguranţa lor pe termen lung, incluzând şi dependenţa şi întrebuinţarea lor greşită, ceea ce indică necesitatea unor studii controlate randomizate ulterioare [4, 48]. Tratamentele cu medicamente fără efecte terapeutice sau cu efecte echivoce sunt listate în tabelul 26.1. În neuropatia asociată HIV, doar lamotrigina (la pacienţii cu tratament antiretroviral), fumatul de cannabis şi plasturii cu capsaicină au fost moderat eficienţi (Nivel A).

Nevralgia postherpetică

Nevralgia postherpetică (NPH) este o consecinţă a herpesului zoster la bătrâni.

Antidepresivele

Recenzii sistematice susţin că ATC sunt eficiente în NPH [9, 49], fiind superioare faţă de SSRI [7, 50]. Nu a fost găsit niciun studiu referitor la eficienţa SNRI.

Antiepilepticele

Gabapentina şi pregabalina au eficienţă stabilită în NPH fără vreo diferenţă dovedită între gabapentină şi nortriptilină într-un studiu comparativ ulterior [20, 49]. O formă de gabapentină cu eliberare prelungită a fost mai eficientă decât placebo [51]. O eficacitate bună a fost raportată cu divalproex sodiu într-un mic studiu controlat randomizat dar nu au fost raportate rezultate decât de la cei care au finalizat studiu [52].

Opioide

Oxicodona, morfina, şi metadona sunt eficiente în NPH [49] şi au efecte similare sau uşor mai bune în comparaţie cu ATC într-un studiu comparativ, dar se asociază cu întreruperi mai

frecvente ale tratamentului datorate efectelor adverse [7, 49]. Tratamentul cu tramadol a avut un rezultat negativ ca obiectiv primar al unui studiu de clasă I [7].

Terapii topice

Plasturii cu lidocainã (5%) sunt eficienţi. Aceasta observaţie se bazează pe cinci studii controlate randomizate de clasă I sau II efectuate la pacienţii cu NPH cu alodinie indusă prin atingere uşoară, dar acest câştig terapeutic este modest în comparaţie cu placebo, iar nivelul de evidenţă este mai scăzut decât pentru agenţii sistemici [7, 53]. Cel mai mare studiu recent ce a inclus pacienţi cu sau fără alodinie (cu design de înrolare bazat pe o populaţie selecţionată în care efectul medicaţiei poate fi rapid stabilit „*enriched enrolment design*") a fost negativ în ceea ce priveşte obiectivul primar („*time-to-exit*"), dar grupurile nu au fost echilibrate de la început şi mulţi pacienţi s-au retras prematur din studiu [54]. Într-un studiu deschis, cu design bazat pe o populaţie selecţionată în care efectul medicaţiei poate fi rapid stabilit ‚enriched design', plasturii cu lidocainã au fost mai bine toleraţi decât pregabalina [55]. Plasturii cu lidocainã sunt siguri datorită absorbţiei sistemice scăzute şi toleranţei bune, aceştia au doar efecte adverse locale (reacţii cutanate uşoare) [54-56].

Studii controlate randomizate au raportat beneficii pentru aplicarea topică de capsaicinã 0.075% [7] dar datorită efectului de arsură al capsaicinei, designul în orb a fost probabil compromis. O aplicaţie unică a unui plasture cu concentraţie crescută (8%) de capsaicinã pentru 60 de minute a fost mai eficientă decât a unui plasture cu o concentraţie scăzută (0,04%) timp de 12 săptămâni [57]. Deşi o analiză post hoc sugerează că designul în orb s-a respectat cu succes, pacienţii randomizaţi în grupul în care s-au folosit plasturi cu concentraţie crescută au necesitat mai multă medicaţie de salvare imediat după aplicare. Efectele adverse s-au datorat în principal reacţiilor locale legate de capsaicinã (durere, eritem). Eficacitatea plasturilor cu capsaicinã a fost demonstrată în alte două studii raportate într-o analiză sistematică [47].

Alte terapii

Antagoniştii NMDA, lorazepamul şi inhibitorii selectivi de Cox2 nu produc ameliorarea durerii în NPH (tabelul 26.1) [7, 58].

Recomandări

Recomandăm ATC sau gabapentinã/pregabalinã ca primă linie de tratament în NPH (Nivel A). Lidocaina topică (Nivel A, rezultate mai puţin concordante), cu tolerabilitatea excelentă, poate fi consideratã prima linie de tratament la pacienţii în vârstă , în special dacă există preocupări referitoare la efectele adverse ale medicaţiei orale asupra sistemului nervos central (SNC). În asemenea situaţii se justifică o perioadă de probă de 2-4 săptămâni înaintea începerii altei terapii [54]. Opioidele puternice (nivel A) şi cremele cu capsaicinã sunt recomandate ca o a doua opţiune (vezi secţiunea 1 „Polineuropatia dureroasă"). Plasturii cu capsaicinã sunt promiţători (Nivel A), dar efectele pe termen lung legate de aplicarea repetată, în mod particular asupra senzaţiei, nu sunt clarificate.

Nevralgia trigeminală

Nevralgia trigeminală se prezintă tipic ca atacuri scurte de durere (şocuri electrice) şi este împărţită în „clasică", când este secundară compresiei vasculare a nervului trigemen în unghiul ponto-cerebelos sau când nu se găseşte vreo cauză, sau „simptomatică", când este secundară în particular tumorilor de unghi ponto-cerebelos sau sclerozei multiple [59].

Antiepilepticele

Carbamazepina este medicamentul de primă intenţie în NT dar eficacitatea ei poate fi compromisă de tolerabilitatea proastă şi interacţiunile farmacocinetice. Două studii controlate randomizate au găsit efecte similare ale oxcarbamazepinei comparată cu carbamazepina asupra numărului atacurilor şi a evaluării globale [60, 61].

Alte medicamente

Câteva medicamente (ex. lamotrigina, baclofenul) au fost raportate ca fiind eficiente în nevralgia de trigemen pe baza unor studii mici, unice, pentru fiecare în parte[61, 62] (tabelul 26.1), dar o recenzie Cochrane [63] concluzionează că există suficiente dovezi pentru a fi recomandate în NT. Studii mici deschise, de asemenea, sugerează beneficiul terapeutic al toxinei botulinice tip A şi a unor antiepileptice. [62-65] (tabelul 26.1).

Nevralgia trigeminala simptomatică

Nu există decât studii mici deschise de clasa a IV-a referitoare la nevralgia simptomatică de trigemen asociată cu scleroza multiplă [62].

Recomandări

În acord cu ghidurile anterioare [7,61,62], carbamazepina (Nivel A) şi oxcarbamazepina (Nivel B) sunt confirmate ca primă linie de tratament pentru NT clasică. Oxcarbamazepina poate fi preferată datorită potenţialului scăzut de interacţiuni medicamentoase. Pacienţilor la care există efecte secundare intolerabile li se poate prescrie lamotrigină (Nivel C) dar ar trebui, de asemenea, luată în considerare şi o intervenţie chirurgicală. Regretăm lipsa persistentă a studiilor controlate randomizate în NT simptomatică.

Durerea centrală

Cea mai frecventă durere centrală neuropată este cauzată de accidenetele vasculare cerebrale (durere centrală post AVC, DCPAVC), leziuni ale măduvei spinării (LMS), sau leziuni din scleroza multiplă (SM).

Antidepresivele

Efectele benefice ale ATC au fost sugerate în DCPAVC dar un studiu la scară largă referitor la durerea din LMS a fost negativ probabil din cauza dozelor scăzute şi a lipsei evaluării

specifice a DN [7, 66]. Un studiu randomizat controlat, efectuat recent referitor la durerea din LMS a arătat că doze mari de amitriptilină (150 mg/zi) au ameliorat durerea mai mult decât difenhidramina şi gabapentina (3600 mg) la pacienţii cu depresie [67]. În pofida limitărilor (studiu mic, doză mare de amitriptilină), acesta sugerează că ATC pot fi luate în considerare justificat la pacienţii cu LMS, în particular la cei deprimaţi. Nici un studiu randomizat controlat nu a evaluat eficacitatea SNRI în DC.

Antiepilepticele

Eficacitatea pregabalinei a fost demonstrată într-un studiu multicentric referitor la durerea din LMS traumatică [68] şi a fost confirmată în diverse condiţii de DC într-un studiu unicentric [20, 69]. Rezultate discrepante au fost raportate cu gabapentină şi lamotrigină [7, 43, 67, 70]. Rezultate negative au fost obţinute cu alte antiepileptice (tabelul 26.1) [7, 71].

Opioidele

Dovezile eficacităţii opioidelor în DC sunt bazate pe un singur studiu ce compară doze mari şi scăzute de levorfanol, în care au participat pacienţii cu DN centrală sau periferică [72]. Un studiu controlat randomizat, recent, a arătat efecte benefice ale tramadolului asupra intensităţii durerii dar nu şi asupra reacţiei la durere, însă au fost observate efecte secundare ce au cauzat diminuarea progresiva a efectului în 43% din cazuri (17% pentru placebo) [73].

Canabinoidele

Canabinoidele (tetrahidrocannabinol, sprayuri oromucoase 2.7mg, delta-9-tetrahidrocannabinol/2.5mg cannabidiol) au fost eficiente în durerea asociată SM în două studii de clasă I [7]. Efecte adverse (ameţeală, senzaţie de gură uscată, sedare, fatigabilitate, efecte gastrointestinale, discomfort oral) au fost raportate la 90% dintre pacienţii aflaţi în perioada de extensie a unui studiu pe termen lung (până la 3 ani) dar nu a fost observat nici un efect de toleranţă [74].

Altele

Rezultate negative au fost obţinute cu doze scăzute de mexiletină în durerea LMS şi cu S-ketamină iontoforetică transdermică în DC [7, 75].

Recomandări

Recomandăm pregabalina (Nivel A), amitriptilina (Nivel B, Nivel A în alte afecţiuni cu DN) sau gabapentina (Nivel A în alte afecţiuni cu DN) ca primă linie de tratament în DC (tabelul 26.1). Tramadolul (Nivel B) poate fi considerat tratament de a doua linie. Opioidele puternice (Nivel B) sunt recomandate ca a doua sau a treia linie dacă tratamentul cronic nu este o problemă. Lamotrigina poate fi luată în considerare în DCPAVC sau LMS cu leziune medulară incompletă şi alodinie indusă de atingerea uşoară (Nivel B), iar canabinoidele în SM (Nivel A) numai dacă celelalte tratamente eşuează.

Tabelul 26.2 Clasificarea dovezilor pentru tratamentele medicamentoase în afecţiuni dureroase neuropate mai puţin studiate[a]

Etiologia DN	Nivel A de eficienţă	Nivel B de eficienţă	Nivel A/B pentru ineficienţă/eficienţă slabă sau rezultate discrepante
Neuropatie HIV	Plasturi cu capsaicină Fumatul de cannabis	Lamotrigină	Amitriptilină Cremă cu capsaicină Gabapentină Plasturi cu lidocaină Memantină
Durere neuropată post-traumatică sau post-chirurgicală		Amitriptilină* Toxină botulinică tip A*	Cannabinoide Capsaicină Gabapentină Levetiracetam Propranolol Venlafaxină ER
Radiculopatie cronică			Morfină* Nortriptilină* Nortriptilină-morfină* Pregabalină Topiramat
Durerea neuropată din cancer	Gabapentin	Amitriptilină* Tramadol*	Valproat
Durerea membrului fantomă	Morfină Tramadol		Amitriptilină Gabapentină Memantină Mexiletină
Durere neuropată de etiologie multiplă	Bupropion Cannabinoide (oromucosale, analogi sintentici) Levorfanol	Metadonă ATC (nortriptilină, clomipramină)	Amitriptilină/ketamină topică CCK2 antagonişti Dextrometorfan Dihidrocodeină Gabapentină[1] Venlafaxină ER[1] Plasturi cu lidocaină Lamotrigină Plasturi cu lidocaină Mexiletină Nabilonă Riluzol

[a]Tratamentele sunt prezentate în ordine alfabetică. Medicamentele marcate cu un asterisc au fost eficiente într-un singur studiu de clasă a II-a.

[1]Aceste medicamente au fost active în unele simptome dureroase neuropate spontane (gabapentina) sau doar în alodinia indusă de atingere uşoară sau static-mecanică (mexiletina, venlafaxina) în studii unice.

Alte afecţiuni cu DN

Nivelul de evidenţă pentru medicamentele din alte afecţiuni cu DN este raportat în tabelul 26.2.

DN din cancer

Există dovezi de Nivel A pentru eficacitatea gabapentinei (un studiu), de Nivel B pentru ATC şi tramadol iar valproatului este ineficient [7, 76, 77].

DN traumatică

Gabapentina a fost raportat ca ineficient referitor la obiectivul primar într-un studiu mare multicentric, dar a îmbunătăţit mai multe obiective secundare şi poate fi benefic la un subgrup de pacienţi (Nivel A), deşi factorii predictivi pentru răspunsul terapeutic trebuie identificaţi [78]; antidepresivele au dovezi de nivel B, rezultate bune au fost obţinute pentru toxina botulinică tip A şi rezultate discrepante sau negative au fost obţinute pentru celelalte medicamente [79, 80].

Radiculopatia

Pregabalina (Nivel A), ATC, şi opioidele şi combinaţiile acestora (Nivel B) sunt ineficiente sau slab eficiente (combinaţia ATC-opioide a fost eficientă doar pe durerea maximală, într-un singur studiu) [81-83].

Durerea în membrul fantomă

A fost raportată eficacitatea tramadolului şi a morfinei (Nivel A), în timp ce gabapentina a determinat rezultate discrepante [84, 85].

DN de etiologie multiplă

Rezultatele referitoare la DN de etiologie multiplă sunt în principal pozitive pentru ATC, opioide şi cannabinoide [7, 86-92]

Efectele asupra simptomelor şi semnelor dureroase şi factorii predictivi pentru răspunsul terapeutic

Studiile randomizate controlate evaluează din ce în ce mai mult simptomele şi semnele [60] şi sugerează că medicamentele (gabapentina, oxicodona, lidocaina topică, cannabinoidele) au efecte diferite asupra calităţii DN (ex. arsură, profundă) [7, 93, 94] şi că unele pot ameliora alodinia indusă de atingere usoară şi/sau pe cea statică mecanică, după cum au arătat studiile unice (ATC, pregabalină, cannabinoide, lidocaină topică, venlafaxină, antagonişti NMDA dar nu lamotrigină) [7, 50, 87, 88, 95]. Deşi predictorii răspunsului la anumite medicamente (ex. opioide, plasturi cu lidocaină) au fost identificaţi în analizele post hoc [79, 96, 97], nici un studiu randomizat controlat nu a fost încă conceput pentru a detecta factorii predictivi ai răspunsului, bazându-se pe profilul fenotipic bazal (Nivel C).

Efecte asupra calităţii vieţii, somnului şi dispoziţiei

Calitatea vieţii (CV), somnul şi dispoziţia sunt frecvent afectate la pacienţii cu DN [98, 99]. În general efectele asupra durerii sunt corelate cu îmbunătăţirea CV [100] (vezi, totuşi, [75]).

Efecte benefice pentru aceste obiective au fost raportate în studii de clasă I pentru duloxetină, pregabalină, şi gabapentină [7, 40, 99, 101]. Cu toate acestea, cele mai consistente efecte asupra calităţii somnului au fost observate cu pregabalină şi gabapentină [40, 98], iar în şase studii au fost raportate rezultate slabe asupra CV şi asupra dispoziţiei pentru pregabalină. Trei studii au raportat eficacitatea ATC asupra CV [40, 99, 102]. Opioidele şi tramadolul îmbunătăţesc impactul durerii asupra somnului dar au efecte discrepante asupra CV [99], iar canabinoidele îmbunătăţesc CV sau somnul [44, 45, 87] dar aceste medicamente nu ameliorează în general dispoziţia [32, 72, 73, 76, 87].

Recomandări finale şi considerente pentru studiile ulterioare

Ghidurile prezente ale EFNS confirmă ATC (25-150 mg/zi), gabapentina (1200-3600 mg/zi), şi pregabalina (150-600 mg/zi) ca primă linie terapeutică pentru diferite afecţiuni cu durere neuropată (exceptând nevralgia trigeminală) şi plasturii cu lidocaină (până la 3 plasturi/zi) ca primă linie în NPH mai ales la vârstnici. În prezent putem să recomandăm SNRI (duloxetină 60-120 mg/zi, venlafaxină 150-225 mg/zi) ca primă linie de tratament în polineuropatiile dureroase bazându-ne pe eficacitatea lor stabilită. ATC ridică probleme de siguranţă la doze mari şi la vârstnici; un studiu comparativ a dovedit că nu sunt mai eficiente decât gabapentina[20], dar sunt mai puţin costisitoare [99]. Meta-analizele au arătat că pregabalina are avantaje farmacocinetice în comparaţie cu gabapentina (administrare de două ori pe zi, eficacitate dependentă de doză) dar eficacitate şi toleranţă similare. Tratamentul de a doua linie include tramandol (200-400 mg/zi), exceptând anumite condiţii şi crema cu capsaicină în NPH. Opioidele puternice sunt recomandate ca a doua sau a treia linie de tratament în pofida eficacităţii dovedite în durerea neuropată non-neoplazică, datorită potenţialului risc de abuz în cazul administrării pe termen lung, fiind în continuare prea puţine studii referitoare la siguranţa lor pe termen lung în durerea neuropată [48]. Plasturii cu capsaicină sunt promiţători pentru neuropatiile dureroase sau NPH (Nivel A). Cannabinoidele (Nivel A în SM şi DN periferică) sunt propuse pentru cazurile refractare. Terapia combinată (Nivel A pentru gabapentină combinată cu opioide sau ATC) este recomandată la pacienţii care prezintă răspuns parţial la medicamentele administrate în monoterapie.

Până în prezent, alegerea între aceste tratamente diferite este preponderent bazată pe raportul eficacitate/siguranţă şi pe starea clinică a pacientului (ex. comorbidităţi, contraindicaţii, tratamente concomitente); totuşi, într-un studiu recent ce a investigat peste 2000 de pacienţi cu durere neuropată datorată polineuropatiei diabetice şi nevralgiei postherpetice, Baron şi colegii au observat că pacienţii cu aceste afecţiuni pot fi subgrupaţi corespunzător profilurilor senzitive specifice [103]. O clasificare bazată pe profile senzitive faţă de una bazată doar pe etiologie poate contribui la reducerea heterogenicităţii fiziopatologice în cadrul grupurilor şi poate spori răspunsurile pozitive la tratament [104, 105].

Propunem următoarea strategie pentru studiile ulterioare:

1 Eficacitatea ar trebui să se bazeze pe obiective standardizate [60]; în stabilirea acestei eficacităţi, simptomele/semnele şi CV ar trebui identificate suplimentar faţă de durerea generală.

2 Identificarea profilelor de responderi bazată pe o caracterizare detaliată a simptomelor şi semnelor folosind examinarea sensibilităţii şi chestionare specifice pentru durere ar trebui să contribuie la managementul cu succes al durerii neuropate.
3 Ar trebui obţinute criterii identice pentru evaluarea evenimentelor dăunătoare.
4 Ar trebui efectuate studii comparative la scară largă în ceea ce priveşte medicamentele.
5 Sunt necesare mai multe studii la scară largă pentru determinarea valorii terapiei combinate.

Conflicte de interese

Următorii autori au efectuat studii sau au fost consultanţi pentru următoarele companii farmaceutice.
N. Attal: Grunenthal, Novartis, Pfizer, Eli Lilly, Pierre Fabre, Sanofi-Pasteur, Mérieux, Astellas.
R. Baron: Pfizer, Genzyme, Grünenthal, Mundipharma, Allergan, Sanofi Pasteur, Medtronic, Eisai, UCB, Lilly
G. Cruccu: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Medtronic, Pfizer.
M. Haanpaä: Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, GlaxoSmithKline, EMEA, Merck, Mundipharma, Orion, Pfizer, Sanof-Pasteur.
P.Hansson: Bioschwartz, GlaxoSmithKline, Eli Lilly/Boehringer Ingelheim, Grunenthal, Pierre Fabre Takeda Pfizer.
T.S.Jensen: Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Grunenthal, Pierre Fabre Takeda Pfizer
T. Nurmikko: Allergan, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, GWPharma, Napp, Novartis, Pfizer, Renovis, SchwarzPharma
Autorii nu mai au alte conflicte de declarat.

Bibliografie:

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, *et al.* Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
2. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics în the general population. *Pain* 2008;136: 380-7.
3. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AL The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. J *Pain* 2006;7: 281-9.
4. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, *etal.* Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence based recommendations. *Pain* 2007;132:237-51 (class I SR).
5. Finnerup NB, Jensen TS. Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain-a critical analysis. *Nature Clin Pract Neurol* 2006;2:107-15 (class I SR).
6. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain: a clinical perspective. *Nature Clin Pract Neurol* 2006;2:95-106 (class I SR).
7. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, *et al.* EFNS Task Force. *EFNS* guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153-69 (class I SR).
8. 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. *Eur J Neurol* 2004;11:577-81.

9. Saarto T, Wiffen *PJ.* Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005454 (class I SR).
10. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305 (class I SR).
11. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabas1H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HC1 on painful peripheral diabetic neuropathy în patients with type 2 diabetes mellitus. *I Diabetes Complications* 2008;22:241-5 (class II).
12. Kajdasz DK, Iyengar S, Desaiah D, *et al.* Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007;29 (Suppl.):2536-46 (class I SR).
13. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, *et al.* Meta-analysis of duloxetine versus pregabalin and gabapentin în the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurology* 2009;9:6 (class I SR).
14. Skliarevski V, Desaiah D, Zhang Q, *et al.* Evaluating the maintenance of effect of duloxetine în patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Met Res Rev* 2009;25:623-31 (class IV).
15. Gahimer J, Wernicke J, Yalcin I, Ossanna MJ, Wulster-Radcliffe M, Viktrup L. A retrospective pooled analysis of duloxetine safety în 23983 subjects. Curr *Med Res Opin* 2007;23:175-84 (class I SR).
16. Sultan A, Gaskell H, Deny S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol* 2008;8:29 (class I SR).
17. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brasen K, Sindrup SH. Escitalopram în painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain* 2008;139:275-83 (class I).
18. Wiffen P, McQuay H, Edwards J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst* Rev 2005;(20):CD005452 (class I SR).
19. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy; findings from seven randomized controlled trials accross a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31:1448-54 (class I SR).
20. Gilron I, Baley JM, Tu D, Holdern DR, Jackson AC, Houlden RL. Nortritpyline and gabapentin, alone and în combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374: 1252-61.
21. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain în adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007076 (class I SR).
22. Rauck RL, Shaibani A, Biton V, Simpson I, Koch B. Lacosamide în painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. *Clin J Pain* 2007; 23:150-8 (class
23. Wymer JP, Simpson J, Sen J, Bongardt S. Efficacy and safety of lacosamide în diabetic neuropathic pain: a 18 weeks double blind placebo controlled trial of fixed doses regimens. *Clin J Pain* 2009;25:376-85 (class I).
24. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine în painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. Eur J *Pain* 2005;9:543-54 (class I).
25. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine în painful diabetic neuropathy. *Acta Neural Scand* 2006;114:177-80 (class I).
26. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y. Oxcar*bazepine în* painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neural Stand* 2006;113:395-404 (class I).
27. Vinik Al, Tuchman M, Safirstein B, *et al.* Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007;128:169-79 (class I).
28. Atli A, Dogra S. Zonisamide în the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pain Med* 2005;6:225-34 (class II).
29. Shaibani A, Fares S, Selam JL, *et al.* Lacosamide în painful diabetic neuropathy: an 18-week double-blind placebo-controlled trial. J *Pain* 2009;10:818-28 (class I).

30. Katz J, Finnerup NB, Dworkin RH. Clinical outcome în neuropathic pain: relationship to study characteristics. *Neurology* 2008;28:263-72 (class I SR).
31. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists în the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006;10:667-76 (class I SR).
32. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3): CD003726 (class I SR).
33. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, *et at.* Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo în painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:147-61 (class I).
34. Portenoy RK, Farrar JT, Backonja MM, *et* ai. Long-term use of controlled-release oxycodone for noncancer pain: results of a 3-year registry study. *Clin I Pain* 2007;23:28799 (class IV).
35. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, *et al.* Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473-8 (class II).
36. Yuen KC, Baker NR, Rayman G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes* Care 2002;25:1699-703 (class I).
37. Agrawal RP, Choudhary R, Sharma P, *et al.* Glyceryl trinitrate spray în the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabetes Res Clin Pratt* 2007;77:161-7 (class I).
38. Rowbotham MC, Rachel Duan W, Thomas J, Nothaft W, Backonja MM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT594 în patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2009;146:245-52 (class I).
39. Sindrup SH, Graf A, Sfikas N. The NK1-receptor antagonist TKA731 în painful diabetic neuropathy: a randomised, controlled trial. *Eur J Pain* 2006;10:567-71 (class I).
40. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34 (class I).
41. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy în painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804-13 (class I),
42. Schifitto G, Yiannoutsos CT, Simpson DM, *et al.* A placebo-controlled study of memantine for the treatment of human immunodeficiency virus-associated sensory neuropathy. *Neurovirol* 2006;12:328-31 (class II).
43. Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD006044 (class I SR).
44. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, *et al.* Cannabis în painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68:515-21 (class I).
45. Ellis RI, Toperoff W, Vaida F, *et al.* Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain în HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34:672-80 (class II).
46. Simpson DM, Brown S, Tobias J. NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin *patch* for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70:2305-13 (class I).
47. Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. Curr Opin *Investig Drugs* 2009;10:702-10 (class I SR).
48. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists în the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043-52 (class I SR).
49. Hempenstall K, Nurmikko TI, Johnson RW, Aliern RP, Rice AS. Analgesic therapy în postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLOS Med* 2005;2:e164 *(class I* SR).
50. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment response în antidepressant-naive postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. J *Pain* 2005;6:741-6 (class I).
51. Irving G, Jensen M, Cramer M, *et al.* Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment *of* postherpetic neuralgia. *Clin I Pain* 2009;25:185-92 (class I).

52. Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, Gupta S, Malhotra S. Gabapentin versus nortriptyline în post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial-the GONIP Trial. *Int I Clin Phartnacol Ther* 2006;44:358-63 (class II).
53. Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(18):CD004846 (class I SR).
54. Binder A, Bruxelle J, Rogers P. Hans G, BOster I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia. *Clin Drug Investig* 2009;29:393-408 (class II),
55. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Stergelwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin în post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res* Op 2009;27:1663-76 (class IV).
56. Hans G, Sabatowski R, Binder A, Boesl I, Rogers P, Baron R. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:1295-305 (class IV).
57. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, *et al.* NGX-4010, a high concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2009;7:1106-2 (class D.
58. Shackelford S, Rauck R, Quessy S, Blum D, Hodge R, Philipson R. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of a selective COX2 inhibitor GW406381 în patients with postherpetic neuralgia. *I Pain* 2009;I0:65460 (class I).
59. Cruccu G, Truini A. Trigeminal neuralgia and orofacial pains. In: Pappagallo M. (ed.) *The Neurological Basis of Pain*, New York: McGraw Hill, 2005; pp. 401-14.
60. Cruccu G, Sommer C, Anand P, *et al.* EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. 2009 revision, *Eur I Neurol* (submitted) 2010; Mar 8; epud ahead of print.
61. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, *et al.* Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008;71:1183-90 (class I SR).
62. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, *et al.* AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neural* 2008;15:1013-28 (class I SR).
63. Nurmikko T, Cruccu G. Botulinum toxin for trigeminal neuralgia. *Eur I Neurol* 2009;16:e104.
64. Lemos L, Flores S, Oliveira P, Almeida A. Gabapentin supplemented with ropivacain block of trigger points improves pain control and quality of life în trigeminal neuralgia patients when compared with gabapentin alone. *Clin J Pain* 2008;24:64-75 (class IV).
65. He L, Wu B, Zhou M. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3): CD004029 (class I SR).
66. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neural* 2009;9:857-68 (class I SR).
67. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin în central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792-800 (class I).
68. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, Van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin în patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2008;136:150-7 (class I).
69. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain în persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehab* 2007;88:1547-60 (class II).
70. Breuer B, Pappagallo M, Knotkova H, Guleyupoglu N,Wallenstein S, Portenoy RK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover, pilot trial of lamotrigine în patients with central pain due to multiple sclerosis, *Clin Ther* 2007;29:2022-30 (class II).
71. Finnerup NB, Grydehoj J, Bong J, *et al.* Levetiracetam în spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Spinal Cord* 2009;47:861-7 (class I).

72. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *New Engl J Med* 2003;348:122332 (class I).
73. Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol în neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2009;25:177-84 (class II).
74. Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. Oromucosal delta9- tetrahydro cannabinolcannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther* 2007;29:2068-79 *(class* IV).
75. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, Van Dasselaar NT, Van der Vegt MH. Iontophoretic administration of S(+)- ketamine în patients with intractable central pain: a placebo-controlled trial. *Pain* 2005;118:224-31 (class II).
76. Arbaiza D, Vidal 0. Tramadol în the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 2007a7:75-83 *(class 1).*
77. Hardy JR, Rees EA, Gwilliam B, Ling J, Broadley K, Aern R. A phase II study to establish the efficacy and toxicity of sodium valproate în patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:204-9 (class II).
78. Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS, *et al.* Gabapentin în traumatic *nerve injury* pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study. *Pain* 2008;138:255-66 (class I).
79. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin a induces direct analgesic effects în neuropathic pain: a double blind placebo controlled study. Ann *Neural* 2008;64:274-83 (class 1).
80. Vilholm 01, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome. *Eur Neural* 2008;15:851-7 (class I).
81. Khoromi S, Patsalides A, Parada S, Salehi V, Meegan JM, Max MB. Topiramate în chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 2005;6:829-36 (class II).
82. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo în patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007;130:66-75 (class H).
83. Baron R, Freyhagen R, Tolle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, Phillips K. The efficacy and safety of pregabalin în the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2010; may 19, epud ahead of print.
84. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, *et al.* Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008;109:289-96 (class I).
85. Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Postamputation pain and sensory changes în treatment-naive patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 2005;103:619-28 (class II).
86. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1757-62 (class I).
87. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey $1^{3}1$, Ivlorlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007;133:210-20 (class I).
88. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, *et al.* The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain în neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:407-16 (class II).
89. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008;336:199-201 (class I).
90. Ho KY, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ. Topical amitriptyline versus lidocaine în the treatment of neuropathic pain. *Clin 5 Pain* 2008a4:51-5 (dass II).
91. Silver M, Blum D, Grainger J. Double blind placebo-controlled trial of lamotrigine în combination with other medications for neuropathic pain. J *Pain Symptom Manage* 2007;34:446-54 (class I).
92. Yelland MJ, Poulos CJ, Pillans PI, *et al.* N-of-1 randomized trials to assess the efficacy of gabapentin for chronic neuropathic pain. *Pain Med* 2009;10:754-61.

93. Jensen MP, Friedman M, Bonzo D, Richards P. The validity of the neuropathic pain scale for assessing diabetic neuropathic pain în a clinical trial. *Chu J Pain* 2006;22:97-103 (class II).
94. Jensen MP, Chiang Y-K, Wu J. Assessment of pain quality în a clinical trial of gabapentin extended release for postherpetic neuralgia. *Chi? JPain* 2009;25:286-92 (class II).
95. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. J *Pain* 2008;9: 1006-17 (class I).
96. Edwards RR, Haythornthwaite JA, Tella P, Max MB, Raja S. Basal heat pain thresholds predict opioid analgesia în patients with postherpetic neuralgia. *Anesthesiology* 2006; 104:1243-8 (class II).
97. Wasner G, Kleinert A, Binder A, Schattschneider J, Baron R. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective în nociceptor deprived skin. *J Neurol* 2005;252:677-6 (class II).
98. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007;68:1178-82 (class I SR)
99. O'Connor AB. Neuropathic pain. Quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009;27:95-112 (class I SR).
100. Deshpande MA, Holden RR, Gilron I. The impact of therapy on quality of life and mood în neuropathic pain: what is the effect of pain reduction? *Anesth Analg 2006;* 102:1473-9.
101. Armstrong DG, Chappell AS, Le TK, *et al.* Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain:e valuation of functional outcomes. *Pain Med* 2007;8:410-8 (class I SR).
102. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Health-related quality of life and its predictive role for analgesic effect în patients with painful polyneuropathy. *Eur J Pain* 2007; 11:572-8 (class I SR).
103. Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R. A cross-sectional cohort survey în 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences în demographic data and sensory symptoms. *Pain* 2009;146:34 10.
104. Cruccu G, Truini A. Sensory profiles: a new strategy for selecting patients în treatment trials for neuropathic pain. *Pain* 2009;146:5-6.
105. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008;138:343-53.