

● مقاله مروری که مقاله: ۰۱۸

بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:

- به تشخیص داروهای نروپاتیک به دنبال؟ دارو آشنائی یابند.
- با پاتوژنز داروها آگاه شوند.
- به درمان دردهای نروپاتیک آگاهی پیدا کنند.
- نحوه برخورد با بیماران مبتلا را درک کنند.



درمان‌های دارویی دردهای نروپاتیک

چکیده

دردهای نروپاتیک در اثر آسیب یا اختلال عملکرد سیستم عصبی مرکزی یا محیطی ایجاد می‌شود. از جمله شایع‌ترین انواع دردهای نروپاتیک می‌توان به نروپاتی محیطی دیابتی، نورالژی پس‌هرپسی و نورالژی عصب سه قلو اشاره کرد. پاراستزی، گزگز شدن، احساس سوزش و درد خودبه‌خودی به صورت مداوم یا متناوب از جمله علائمی است که بیماران مبتلا به دردهای نروپاتیک از آن شکایت دارند. درد نروپاتیک یک احساس و تجربه ناخوشایند است که می‌تواند اثرات مهمی بر کیفیت زندگی فرد داشته باشد. دردهای نروپاتیک اغلب به سختی به درمان پاسخ می‌دهد و با درمان‌های موجود، درد تنها ۴۰ الی ۶۰ درصد از بیماران به طور نسبی تسکین می‌یابد. داروهای ضد افسردگی (سه حلقه‌ای و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین)، لیگاندهای زیرواحد $\alpha 2-\delta$ کانال کلسیم (گاباپنتین و پره گابالین) و لیدوکائین موضعی به عنوان خط اول جهت تسکین دردهای نروپاتیک در نظر گرفته می‌شود. ضددردهای اوپیوئیدی و ترامادول عموماً به عنوان خط دوم درمان دردهای نروپاتیک پیشنهاد می‌شود. داروهای دیگر همچون ضد تشنج‌ها (کاربامازپین)، آنتاگونیست‌های گیرنده ان متیل دی اسپاراتات و کاپسایسین موضعی به طور عمده در خط سوم قرار می‌گیرد. بنابراین با توجه به اهمیت دردهای نروپاتیک، ضرورت مرور درمان‌های دارویی و غیر دارویی جدید بدیهی به نظر می‌رسد.

واژگان کلیدی: دردهای نروپاتیک، نروپاتی محیطی دیابتی، نورالژی پس‌هرپسی، درمان‌های دارویی

دکتر محمد تراز ۱

دکتر ایمان کریم‌زاده ۱

دکتر حسین خلیلی ۲*

- ۱- دستیار داروسازی بالینی - دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- دانشیار داروسازی بالینی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی نویسنده مسئول: میدان انقلاب اسلامی - دانشگاه علوم پزشکی تهران - دانشکده داروسازی - گروه داروسازی بالینی

تلفن: ۰۶۶۹۵۴۷۰۹ - ۰۹۱۲۲۹۷۹۳۲۹

نشانی الکترونیکی:

khalilih@tums.ac.ir

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۰/۹/۲۲

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۱۱/۲۶

تاریخ دریافت مقاله: ۹۰/۶/۲۵

بدون محرک) و احساس شبه شوک الکتریکی (برق گرفتگی) است. دو نوع شایع افزایش حساسیت در بیماران دچار NP عبارتند از آلودینیا (Allodynia) به معنی احساس درد و پاسخ دردناک به محرکی که به طور معمول دردزا نیست و هیپرآلجییا (Hyperalgesia) که منظور افزایش احساس درد در پاسخ به محرک دردزا است. اگر چه ممکن است این علائم به طور همزمان در بیماران دچار NP وجود نداشته باشد، با این حال در بیمارانی که با شکایت از این علائم مراجعه می‌کنند، تشخیص NP باید در نظر گرفته شود [۱]. در این مقاله، داروهای مؤثر در درمان NP مرور خواهد شد و اطلاعات بیشتر پیرامون فیزیوپاتولوژی و تشخیص آن در منابع دیگر قابل مطالعه است [۵، ۱].

درمان درد مزمن یکی از مشکلات شایع پزشکی محسوب می‌شود. دردهای مزمن در سه گروه کلی طبقه‌بندی می‌شوند: درد ناشی از بیماری یا آسیب‌های بافتی (درد Nociceptive مثل استئوآرتریت)، درد ناشی از بیماری یا آسیب سیستم حسی پیکری (درد نروپاتییک) و وجود همزمان درد Nociceptive و درد نروپاتییک (درد مخلوط Mixed) [۱]. انواع مختلفی از محرک‌ها می‌تواند به نرون‌های موجود در سیستم عصبی مرکزی و محیطی آسیب وارد نماید و بدین ترتیب باعث بروز دردهای نروپاتییک (NP) گردد. با این وجود تظاهرات بالینی درد در این موارد تقریباً مشابه با یکدیگر است. بیماران دچار NP تقریباً همیشه در نواحی آسیب دیده دچار احساس غیر طبیعی یا افزایش حساسیت می‌کنند. علائم NP شامل پاراستزی (احساس گزگز شدن)، درد مداوم و خودبه‌خودی

جدول ۱- درمان دارویی مرحله به مرحله (Stepwise) دردهای نروپاتییک

مرحله اول:

- ارزیابی و تشخیص درد نروپاتییک: اگر در تشخیص شک دارید بیمار را به متخصص درد یا نرولوژیست ارجاع دهید.
- علل درد نروپاتییک را مشخص و آنها را درمان نمایید، اگر در مورد موجود بودن درمان‌هایی که اتیولوژی درد نروپاتییک را هدف قرار می‌دهند مطمئن نیستند بیمار را به متخصص مربوطه ارجاع دهید.
- بیماری‌های همراه (مثل بیماری قلبی-عروقی، کلیوی، کبدی، افسردگی، اختلال در راه رفتن) که ممکن است با شروع درمان دردهای نروپاتییک تشدید یا برطرف شود و یا ممکن است نیازمند تنظیم دوز داروها باشد را مشخص کنید.
- تشخیص و روند درمانی را برای بیمار توضیح دهید و انتظارات وی از درمان را به واقعیت نزدیک نمایید.

مرحله دوم:

- در صورت امکان، درمان بیماری‌هایی که باعث ایجاد درد نروپاتییک شده است را شروع نمایید.
- با یکی یا بیشتر از داروهای زیر درمان علامتی درد را شروع نمایید:
- یک داروی TCA (نورتیپتیلین، دزیپرامین) یا یک داروی SNRI (دولوکستین، ونلافاکسین).
- یک لیگاند زیرواحد $\alpha_2\text{-}\delta$ کانال‌های کلسیم مثل گاباپنتین یا پره‌گابالین
- لیدوکائین موضعی به تنهایی یا ترکیب با یکی از داروهای خط اول درمان برای بیماران دچار دردهای نروپاتییک محیطی لوکالیزه
- برای بیماران دچار دردهای نروپاتییک حاد، دردهای نروپاتییک ناشی از سرطان، تشدید حاد درد و یا هنگامی که تسکین سریع درد در طی تیتراسیون داروهای خط اول درمان نیاز است، ضد دردهای اویپوئیدی یا ترامادول ممکن است به تنهایی یا در ترکیب با یکی از داروهای خط اول درمان استفاده گردد.
- بیمار را از نظر استفاده از روش‌های غیر دارویی جهت کنترل درد ارزیابی نمایید و در صورت مناسب بودن شروع نمایید.

مرحله سوم:

- ارزیابی مجدد درد و کیفیت زندگی بیمار
- اگر اثرات ضد دردی مناسب ایجاد شده باشد و عوارض قابل تحمل است درمان را ادامه دهید.
- اگر بعد از یک دوره زمانی مناسب پاسخ ضد دردی نسبی است، یکی دیگر از داروهای خط اول را به درمان قبلی اضافه نمایید.
- اگر پاسخ ضد دردی، ایجاد نشده و یا کافی نباشد (کمتر از ۳۰٪ کاهش درد) و زمان لازم از شروع درمان سپری شده است، درمان را به یک

درمان جایگزین داروهای خط اول تغییر دهید.

مرحله چهارم:

– اگر استفاده از داروهای خط اول به تنهایی یا در ترکیب با هم به خوبی پاسخ نداده باشد، داروهای خط دوم و سوم را مد نظر قرار دهید و یا اینکه بیمار را به یک متخصص درد ارجاع دهید.

ملاحظات کلی درمان:

تشخیص و ارزیابی دقیق درد در درمان موفقیت‌آمیز NP امری کلیدی محسوب می‌شود. تشخیص NP اغلب بحث برانگیز است و به طور معمول NP با سایر انواع دردها به طور همزمان در فرد وجود دارد. در ارزیابی NP، بیماری‌های زمینه‌ای و درمان آن‌ها، آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی و محیطی، پاسخ به درمان‌های گذشته و شرایط زمینه‌ای همراه که می‌تواند بر درمان مؤثر باشد باید مورد توجه قرار گیرد. توجه به اختلالات همراه از قبیل افسردگی، اضطراب و اختلالات خواب که می‌تواند بر کیفیت زندگی فرد اثرگذار باشد بسیار حایز اهمیت است [۳،۴].

انتظارات بیمار از پاسخ به درمان بایستی به واقعیت نزدیک گردد و این موضوع که با درمان‌های حاضر ممکن است درد به طور کامل برطرف نشده اما به میزان قابل قبولی کاهش یابد باید برای بیمار تفهیم شود. همچنین لازم است ضرورت درمان‌های غیردارویی از قبیل کاهش اضطراب، رعایت بهداشت مناسب خواب، درمان‌های فیزیکی و دیگر مداخلات مؤثر برای بیمار شرح داده شود.

اکثر مطالعات بالینی انجام شده در NP در بیماران دچار نروپاتی محیطی دیابتی (DPN) دردناک و نورالژی پس‌هرپسی (PHN) صورت گرفته است. اگرچه به طور دقیق نمی‌توان عنوان کرد که آیا نتایج یک مطالعه بالینی تصادفی در یک نوع خاص از NP قابل تعمیم به نوع دیگر از NP است، با این وجود چنین تعمیمی از اثربخشی در مورد درمان‌های خط اول غیر منطقی به نظر نمی‌رسد [۳]. درمان‌هایی که در چند نوع از NP مؤثر نشان داده شده است با احتمال بیشتری ممکن است در سایر انواع NP نیز مؤثر باشد؛ هر چند این موضوع به طور مستقیم مورد مطالعه قرار نگرفته باشد. با این وجود ممکن است برخی از انواع NP به طور متفاوتی به درمان پاسخ دهند [۶].

متأسفانه شواهد کافی جهت اولویت‌بندی درمان‌های خط اول NP بر اساس میزان اثر بخشی آنها وجود ندارد. بنابراین در هنگام تجویز این داروها فاکتورهای زیر در انتخاب دارو باید در نظر گرفته شود:

۱- عوارض جانبی احتمالی دارو

۲- تداخلات دارویی بالقوه

۳- سایر بیماری‌ها که ممکن است با اثرات غیر دردی این داروها بهبود یابد (مثل اختلال خواب، افسردگی، اضطراب)

۴- هزینه درمان و قیمت داروها

۵- احتمال سو مصرف داروها

۶- خطرات ناشی از مصرف بیش از حد اتفاقی یا عمدی داروها

این عوامل در مجموع باید برای هر بیمار به طور مجزا مورد ارزیابی قرار گرفته و داروی مناسب برای وی انتخاب شود [۳]. لازم به ذکر است که تفاوت‌های فردی در پاسخ به درمان‌های NP وجود دارد و این موضوع قابل پیش‌بینی نیست. اگر چه ممکن است توصیه‌های مبتنی بر شواهد، داروی ویژه‌ای را پیشنهاد کند، اما روند کلی درمان باید به صورت مرحله به مرحله (Stepwise) صورت گیرد و رژیم درمان مناسبی برای بیمار انتخاب شود به گونه‌ای که بیشترین میزان اثر بخشی و کمترین عوارض جانبی را در پی داشته باشد. در این صورت چنانچه داروی تجویز شده پاسخ کافی را فراهم نکند و یا برای بیمار قابل تحمل نباشد، دارو قطع شده و داروی دیگری برای بیمار انتخاب می‌شود. اگر دارو به خوبی تحمل شود اما پاسخ ضد دردی نسبی ایجاد کند، داروی دیگری با مکانیسم متفاوت به داروی قبلی بیمار اضافه می‌شود. علاوه بر اثر ضد دردی بیشتر، درمان ترکیبی ممکن است باعث بروز اثر ضد دردی سریع‌تر نیز شود؛ به گونه‌ای که دارویی با اثر بخشی سریع‌تر با دارویی که مدت زمان بیشتری جهت ایجاد اثر ضد دردی نیاز دارد همزمان تجویز شود. با این وجود مزایای درمان ترکیبی بایستی نسبت به اثرات جانبی اضافی، تداخلات دارویی، افزایش هزینه درمان و کاهش پذیرش رژیم درمانی پیچیده‌تر توسط بیمار سنجیده شود.

درمان‌های خط اول:

سه دسته دارویی به عنوان خط اول درمان NP پیشنهاد شده است. این داروها شامل داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCA)، مهارکننده‌های باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین (SNRI)، لیگاند‌های زیر واحد $\alpha_2\text{-}\delta$ کانال کلسیم و لیدوکائین موضعی است. در جدول ۲، ملاحظات کلی مرتبط با این داروها به طور خلاصه و در جدول ۳، اطلاعات لازم جهت تجویز داروها نظیر دوز شروع، روند افزایش دوز مصرفی، دوز هدف و طول دوره درمان ارائه شده است [۱،۷،۸].

جدول ۲- ملاحظات کلی انتخاب داروهای خط اول و ضد دردهای اویپوئیدی در درمان دردهای نروپاتیک

دسته دارویی	اندکس درمانی*	عوارض جانبی اصلی	احتیاطات	سایر مزایا
داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (مثل نورتریپتین و دزپیرامین)	+	خواب آلودگی، خشکی دهان، تاری دید، افزایش وزن، احتباس ادرار	بیماری‌های قلبی، گلوکوم، خطر خودکشی، اختلالات تشنج، مصرف همزمان ترامادول	بهبود افسردگی، بهبود بی‌خوابی
مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین	++	تهوع	نارسایی کبدی، نارسایی کلیوی، سو مصرف الکل، مصرف همزمان ترامادول	بهبود افسردگی
• دولوکستین	+	تهوع	بیماری قلبی، سندرم محرومیت در صورت قطع ناگهانی، مصرف همزمان ترامادول	بهبود افسردگی
لیگاندهای زیر واحد $\alpha 2-\delta$ کانال‌های کلسیم	++	خواب آلودگی، گیجی، ادم محیطی	نارسایی کلیوی	بهبود خواب، عدم وجود تداخلات دارویی مهم
• گاباپنتین	++	خواب آلودگی، گیجی، ادم محیطی	نارسایی کلیوی	بهبود خواب، عدم وجود تداخلات دارویی مهم
• پره‌گابالین	++	اریتم موضعی، راش	هیچ	عدم وجود عوارض جانبی سیستمیک
آگونیست‌های اویپوئیدی	+	تهوع، استفراغ، یبوست، گیجی، خواب آلودگی	سابقه سو مصرف مواد، خطر خودکشی، اختلالات هوشیاری	شروع سریع اثرات ضد دردی
• مورفین، متادون، اکسی کدون لورفانول	+	تهوع، استفراغ، یبوست، گیجی، خواب آلودگی، تشنج	سابقه سو مصرف مواد، خطر خودکشی، اختلالات هوشیاری، اختلال تشنج، مصرف همزمان داروهای SNRI, TCA, SSRI	شروع سریع اثرات ضد دردی
• ترامادول	* اندکس درمانی: اشاره به احتمال تسکین درد نسبت به احتمال عوارض جانبی دارد. ++ به مفهوم پروفایل بهتر است.			

جدول ۳- توصیه‌های لازم جهت تجویز داروهای خط اول و ضد دردهای اوپیوئیدی در درمان دردهای نروپاتیک				
دارو	دوز شروع	تیتراسیون	دوز حداکثر روزانه	مدت زمان لازم جهت قضاوت در مورد اثربخشی
نورتریپتیلین، دزیپرامین	۲۵ میلی‌گرم شب‌ها موقع خواب	۲۵ میلی‌گرم روزانه هر ۳ الی ۷ روز در صورت تحمل، افزایش یابد.	۱۵۰ میلی‌گرم	۶ الی ۸ هفته با حداقل دو هفته مصرف ماکزیمم دوز قابل تحمل
دولوکستین	۳۰ میلی‌گرم یک بار در روز	افزایش تا ۴۰ میلی‌گرم یک بار در روز بعد از یک هفته	۶۰ میلی‌گرم (منقسم در دو دوز)	۴ هفته
ونلافاکسین	۳۷/۵ میلی‌گرم یک یا دو بار در روز	هر هفته ۷۵ میلی‌گرم اضافه شود	۲۲۵ میلی‌گرم	۴ الی ۶ هفته
گاباپنتین	۱۰۰ الی ۳۰۰ میلی‌گرم شب‌ها موقع خواب یا ۳۰۰ الی ۳۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز	افزایش ۱۰۰ الی ۳۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز هر ۱ الی ۷ روز تا میزان تحمل	۳۶۰۰ میلی‌گرم (منقسم در سه دوز)	۳ الی ۸ هفته برای تتراسیون همراه با دو هفته مصرف حداکثر دوز تجویز شده
پره‌گابالین	۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز یا ۷۵ میلی‌گرم دو بار در روز	افزایش تا ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه بعد از ۳ الی ۷ روز سپس ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه هر ۳ الی ۷ روز در صورت تحمل اضافه گردد.	۶۰۰ میلی‌گرم (۲۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز یا ۳۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز)، در صورت نارسایی کلیوی کاهش یابد	۴ هفته
برچسب پوستی لیدوکائین ۵٪	حداکثر ۳ برچسب روزانه برای حداکثر ۱۲ ساعت در موضع	نیازی ندارد	حداکثر ۳ برچسب (برای حداکثر ۱۲ ساعت در موضع)	۳ هفته
ضد درد های اوپیوئیدی	۱۰ الی ۱۵ میلی‌گرم مورفین هر ۴ ساعت یا «در صورت نیاز» (یا دوزهای معادل از سایر اوپیوئیدها)	بعد از ۱ الی ۲ هفته، دوز کلی روزانه را به اوپیوئیدهای طولانی اثر تغییر داده و داروهای کوتاه اثر به روش «در صورت نیاز» تجویز گردد.	در صورت نیاز، افزایش با احتیاط، حداکثر دوز روزانه وجود ندارد.	۴ الی ۶ هفته
ترامادول	۵۰ میلی‌گرم یک یا دو بار در روز	افزایش ۵۰ الی ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه در دوزهای منقسم هر ۳ الی ۷ روز در صورت تحمل	۴۰۰ میلی‌گرم (منقسم در چهار دوز)، در بیماران مسن‌تر از ۷۵ سال، ۳۰۰ میلی‌گرم	۴ هفته

است به میزان مطلوبی به داروهای TCA پاسخ ندهند که البته این موضوع در مورد سایر داروهای توصیه شده در درمان NP نیز صادق است؛ به گونه‌ای که تنها ۴۰ الی ۶۰٪ از بیماران تسکین نسبی درد را تجربه می‌کنند. اثر بخشی داروهای TCA در مطالعات بالینی

داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCAs):

در بررسی‌های سیستماتیک اطلاعات موجود، اثر بخشی داروهای TCA در درمان NP به ویژه PHN و DPN دردناک نشان داده شده است [۷۹]. با این وجود، درصد قابل توجهی از بیماران ممکن

مهارکننده‌های باز جذب سروتونین و نوراپی نفرین (SNRIs):

دولوکستین (Duloxetine) و ونلافاکسین (Venlafaxine) از جمله داروهای این گروه بوده که باعث مهار باز جذب اختصاصی سروتونین و نوراپی نفرین در پایانه‌های عصبی می‌گردد.

اثر بخشی داروی دولوکستین در درمان DPN دردناک در مقایسه با دارونما در چندین کارآزمایی بالینی نشان داده شده است [۱۳،۴۰]. در سایر انواع NP این دارو چندین مورد مطالعه قرار نگرفته است. اگر چه دولوکستین به عنوان داروی ضد افسردگی و ضد اضطراب نیز مؤثر است اما این اثرات عامل کارایی آن در درمان DPN دردناک نیست [۱۴]. متا آنالیزهای انجام شده نشان می‌دهند که دولوکستین می‌تواند باعث افزایش قند خون ناشتا در بیماران مبتلا به DPN دردناک شود [۱۵]. استفاده از داروی دولوکستین در بیماران افسرده در مقایسه با دارونما، تغییرات الکتروکاردیوگرافی معنی‌داری ایجاد نکرده است [۱۶]. پروفایل عوارض جانبی به نسبت خفیف و سهولت تجویز و دوز کردن دارو از جمله مزایای دولوکستین است. تهوع شایع‌ترین عارضه جانبی گزارش شده با این دارو است که در صورت شروع با دوز پائین و افزایش تدریجی دوز احتمال بروز آن کمتر می‌شود [۱۷].

ونلافاکسین در دوزهای پائین به طور عمده باز جذب سروتونین و در دوزهای بالاتر، باز جذب نوراپی نفرین را نیز در پایانه‌های عصبی مهار می‌کند. در چندین کارآزمایی بالینی انجام شده در بیماران مبتلا به DPN دردناک، اثربخشی این دارو در دوزهای روزانه ۱۵۰ الی ۲۲۵ میلی‌گرم نشان داده شده است [۱۸،۴۱]. از آنجا که ممکن است تغییرات ECG در ۵٪ از مصرف‌کنندگان ونلافاکسین ایجاد گردد، توصیه شده است در بیمارانی که ریسک فاکتورهای قلبی عروقی دارند پایش دارو به طور دقیق‌تری صورت گیرد [۱۸]. قطع ناگهانی ونلافاکسین ممکن است منجر به بروز علائم سندرم محرومیت شود؛ به همین دلیل توصیه می‌شود در صورت نیاز به قطع دارو، این کار به تدریج صورت گیرد [۴۲].

لیگاندهای زیر واحد $\alpha 2-\delta$ کانال کلسیم:

گاباپنتین (Gabapentin) و پره‌گابالین (Pregabalin) با اتصال به زیر واحد $\alpha 2-\delta$ کانال کلسیم وابسته به ولتاژ، آزاد سازی نوروترانسmitterهایی همچون گلوتامات، نوراپی نفرین و ماده P (Substance P) را کاهش می‌دهد [۴۳].

اثربخشی گاباپنتین نسبت به دارونما در درمان PHN، DPN، دردناک، درد فانتوم عضو، سندرم گیلن باره، NP مرتبط با سرطان و

انجام شده در درمان نروپاتی مرتبط با HIV [۳۴]، ضایعات نخاعی [۳۵]، نروپاتی ناشی از داروی سیس پلاتین [۳۶]، نروپاتی مرتبط با سرطان [۳۷]، درد فانتوم عضو و دردهای مزمن رشته اعصاب کمری [۲۶] تفاوت معنی‌داری با دارونما نداشته و بنابراین در درمان این موارد از NP چندین مفید به نظر نمی‌رسد. ارزان بودن قیمت و تجویز یکبار در روز از جمله مزایای داروهای TCA محسوب می‌شود. باید عنوان کرد که وجود افسردگی برای بروز اثرات ضد دردی داروهای TCA لازم نیست و از طرفی این داروها در درمان افسردگی بیمارانی که به طور مطلوبی درمان نشده‌اند نیز سودمند است [۱۰].

از جمله عوارض شایع داروهای TCA می‌توان به خواب‌آلودگی، اثرات آنتی‌کولینرژیک (نظیر خشکی دهان، یبوست) و افت فشار خون وضعیتی اشاره کرد. از میان داروهای TCA، نورتریپتیلین و دزپیرامین به دلیل تحمل بهتر و اثربخشی یکسان با سایر داروهای این دسته انتخاب مناسبی می‌باشد [۳۸،۳۹]. به طور خاص، داروی آمی‌تریپتیلین به دلیل وجود عوارض جانبی فراوان نباید در افراد مسن تجویز شود. از جمله موضوعات مهم در شروع داروهای TCA، احتمال بروز سمیت قلبی با این داروها است. یافته‌های حاصل از مطالعات پیشنهاد می‌کند که این داروها با حداقل دوز مؤثر تجویز گردد و در بیماران مبتلا به بیماری‌های ایسکمیک قلبی و یا افرادی که در معرض خطر مرگ ناگهانی قلبی هستند در صورت امکان تجویز نشود [۱۱]. همچنین توصیه شده است که قبل از شروع مصرف داروهای TCA در افراد با سن بیش از ۴۰ سال، الکتروکاردیوگرافی صورت گیرد [۱۲]. تجویز داروهای TCA در افرادی که در معرض خطر خودکشی قرار دارند بایستی با احتیاط صورت گیرد [۳۳]. این داروها می‌تواند باعث ایجاد مشکلات شناختی و اختلال در راه رفتن افراد مسن گردد که این امر می‌تواند آن‌ها را در معرض افتادن و شکستگی قرار دهد. همچنین در تجویز داروهای TCA بایستی به احتمال بروز تداخلات با سایر داروها توجه نمود. به عنوان مثال، مصرف همزمان داروهای مهارکننده سیتوکروم P450 2D6 (مثل داروهای مهارکننده انتخابی باز جذب سروتونین [SSRI]) با داروهای TCA می‌تواند باعث افزایش غلظت خونی داروهای TCA و بروز مسمومیت با آن‌ها گردد. داروهای TCA بایستی با دوز کم شروع شده و افزایش دوز آن‌ها به آهستگی تا زمان کنترل درد به میزان کافی یا بروز عوارض جانبی صورت گیرد (جدول ۳). ارزیابی غلظت خونی این داروها به طور معمول توصیه نمی‌شود.

سهولت در به کارگیری و مصرف آن در بیماران می‌شود بر داروی گاباپنتین ترجیح می‌دهند. همچنین اثرات ضد دردی پره‌گابالین ممکن است سریع‌تر از داروی گاباپنتین شروع شود [۵۱]. با این حال در مقایسه با گاباپنتین، پره‌گابالین قیمت بالاتری دارد و ممکن است باعث افزایش هزینه‌های درمانی شود. در طی یک الی دو هفته می‌توان دوز پره‌گابالین را تا ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه افزایش داد و به طور معمول، حداکثر فواید دارو دو هفته پس از مصرف دوز هدف ۳۰۰ الی ۶۰۰ میلی‌گرم در روز حاصل می‌شود [۳].

لیدوکائین موضعی:

پچ‌های پوستی حاوی لیدوکائین ۵٪ به صورت موضعی در درمان PHN مؤثر می‌باشد. به دلیل موضعی بودن شکل دارویی، تجویز آن در درمان NP محیطی لوکالیزه توصیه می‌شود و بایستی از تجویز آن در درمان NP مرکزی خودداری شود [۳، ۲۲]. تنها عارضه جانبی گزارش شده در مصرف موضعی این دارو، واکنش‌های پوستی خفیف (مثل اریتم و راش‌های لوکالیزه) است [۲۳]. حداکثر دوز روزانه مورد تأیید این دارو، ۳ عدد پچ روزانه است که برای حداکثر ۱۲ ساعت در محل می‌تواند قرار داده شود. در این روش مصرف، غلظت خونی دارو ناچیز است. با این وجود از مصرف پچ‌های پوستی لیدوکائین ۵٪ در بیمارانی که از داروهای ضد آریتمی خوراکی کلاس I (مثل مگزلیتین) استفاده می‌کنند و همچنین در بیمارانی که دچار نارسایی کبدی شدید هستند باید خودداری شود [۳]. از آنجا که در بیماران مبتلا به PHN، ژل لیدوکائین می‌تواند باعث کاهش درد شود، در مواردی که پچ‌های ۵٪ دارو در دسترس نباشد یا هزینه آن برای بیمار سنگین باشد می‌توان از آن به جای پچ پوستی استفاده نمود. به دلیل کم بودن مطالعات در سایر انواع NP، استفاده از ژل به جای پچ لیدوکائین در سایر NP توصیه نمی‌شود [۲۴].

داروهای خط دوم درمان:

مطالعات بالینی نشان داده است که داروهای ضد درد اوپیوئیدی و ترامادول در بیماران مبتلا به NP می‌تواند به طور مؤثری درد را کاهش دهد. هنگامی که بیمار پاسخ مطلوبی به داروهای خط اول درمان به تنهایی یا ترکیبی ندهد، آگونیست‌های اوپیوئیدی می‌تواند به عنوان خط دوم درمان به تنهایی و یا در ترکیب با داروهای خط اول مورد استفاده قرار گیرد [۳]. در برخی شرایط بالینی خاص، ضد دردهای اوپیوئیدی و ترامادول می‌تواند به عنوان خط اول در درمان NP استفاده گردد (جدول ۴).

صدمات حاد و مزمن نخاعی در چندین کار آزمایشی بالینی نشان داده شده است [۴۹-۴۴]. همچنین در برخی از مطالعات، مصرف گاباپنتین با بهبود در خلق و خو، وضعیت خواب و کیفیت زندگی بیماران همراه بوده است [۳]. گاباپنتین به طور معمول دارویی ایمن محسوب می‌شود و از مزایایی همچون عدم وجود تداخلات دارویی مهم و در دسترس بودن به صورت ژئریک برخوردار است. خواب آلودگی، گیجی و ادم محیطی اصلی‌ترین عوارض جانبی گاباپنتین است که باعث محدودیت میزان تجویز دارو می‌شود. خواب آلودگی و گیجی با افزایش آهسته و تدریجی دوز دارو کاهش می‌یابد. در برخی از بیماران به ویژه افراد مسن، گاباپنتین ممکن است مشکلات شناختی و اختلال در راه رفتن را ایجاد و یا تشدید نماید. دوز مؤثر گاباپنتین در محدوده ۱۸۰۰ الی ۳۶۰۰ میلی‌گرم در روز قرار دارد که به صورت منقسم در سه نوبت تجویز می‌شود و به طور معمول، بخش بیشتری از دوز کلی روزانه، شبها تجویز می‌شود. افزایش میزان دارو تدریجی صورت می‌گیرد و در طی چند هفته به دوز مؤثر رسانده می‌شود [۳]. از آنجا که گاباپنتین به طور عمده توسط کلیه دفع می‌شود در بیماران دچار نارسایی کلیوی دوز کمتری از دارو می‌بایست تجویز گردد. در صورت افزایش سریع دوز دارو، شروع اثرات درمانی به طور معمول در طی دو هفته آغاز می‌گردد اما حداکثر پاسخ درمانی به طور معمول دو هفته بعد از مصرف دوز مؤثر دارو مشاهده می‌شود. بنابراین ممکن است قضاوت در مورد اثر بخشی دارو به دو ماه یا بیشتر زمان نیاز داشته باشد [۲، ۳].

اثر بخشی داروی پره‌گابالین در مقایسه با دارونما در چند کارآزمایی بالینی در PHN، DPN، دردناک و همچنین در یک مطالعه در NP مرتبط با آسیب طناب نخاعی نشان داده شده است [۱۹، ۲۰، ۵۰]. از نظر پروفایل عوارض جانبی، پره‌گابالین و گاباپنتین تقریباً شبیه همدیگر می‌باشند. از آنجا که داروی پره‌گابالین اثرات ضد اضطرابی نیز دارد ممکن است مزیتی اضافه برای بیماران دچار دردهای مزمن فراهم کند تا از اثرات ضد اضطرابی دارو نیز بهره‌مند شوند [۲۱]. پره‌گابالین نیز همانند گاباپنتین تداخلات دارویی مهمی ندارد و در بیماران دچار نارسایی کلیوی بایستی دوزهای کمتری از آن مورد استفاده قرار گیرد. درمان با پره‌گابالین را می‌توان با دوزهای ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه (منقسم در دو یا سه دوز) شروع کرد. برخی از پزشکان به منظور افزایش تحمل عوارض جانبی دارو توسط بیماران به ویژه در افراد مسن، درمان را با دوز ۷۵ میلی‌گرم شبها موقع خواب شروع می‌کنند [۳]. اگر چه از نظر اثر بخشی و میزان تحمل‌پذیری تفاوتی میان دو داروی پره‌گابالین و گاباپنتین وجود ندارد اما برخی از پزشکان پره‌گابالین را به دلیل امکان مصرف دوبار در روز و همچنین ارتباط خطی بین دوز و اثرات درمانی که باعث

جدول ۴- شرایطی که ضد دردهای اویپوئیدی و ترامادول را می‌توان به عنوان خط اول درمان به کار برد

نیاز به تشکیل فوری درد در طی دوره افزایش دوز داروهای خط اول درمان
دوره‌های تشدید حملات درد
دردهای نروپاتیک حاد
دردهای نروپاتیک مرتبط با سرطان

ضد دردهای اویپوئیدی:

فاکتورهای مهمی می‌باشد که احتمال سو مصرف ضد دردهای اویپوئیدی را افزایش می‌دهند [۲۹،۳۰].

تهوع، یبوست و خواب آلودگی شایع‌ترین عوارض جانبی اویپوئیدها است. اگر چه تهوع و خواب آلودگی بعد از گذشت چند هفته از شروع مصرف به طور معمول کاهش می‌یابد، یبوست ناشی از این داروها به طور معمول نیازمند درمان همزمان به ویژه در افراد مسن می‌باشد. مصرف اویپوئیدها در افرادی که در ریسک خودکشی هستند بایستی با احتیاط صورت گیرد. در افراد مسن، اویپوئیدها می‌تواند باعث تشدید اختلالات شناختی و مشکل در راه رفتن شود که این امر می‌تواند خطر افتادن و شکستگی‌ها را در این افراد افزایش دهد. بر خلاف سو مصرف و اعتیاد، وابستگی فیزیکی در تمام افرادی که از این داروها استفاده می‌کنند رخ می‌دهد و به همین دلیل قطع این داروها بایستی به تدریج صورت بگیرد تا علائم محرومیت کمتری ایجاد شود.

دوز مؤثر اویپوئیدها در افراد مختلف، متفاوت است. به طور معمول، درمان با ضد دردهای اویپوئیدی با دوزهای معادل ۱۰ الی ۱۵ میلی‌گرم مورفین هر چهار ساعت یا «در صورت نیاز» شروع می‌شود و با توجه به پاسخ بالینی بیمار در صورت لزوم افزایش می‌یابد. برخی از مطالعات بر مصرف «زمان‌بندی شده» و منظم اویپوئیدها نسبت به مصرف «بر اساس نیاز» تأکید دارند اگر چه در درمان NP این موضوع مورد بررسی قرار نگرفته است. اویپوئیدها نیز مانند سایر داروها بایستی با حداقل دوز مؤثر تجویز شوند [۳].

ترامادول:

ترامادول یک آگونیست ضعیف گیرنده‌های اویپوئیدی μ (مو) است که همچنین می‌تواند بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین در پایانه‌های عصبی را مهار کند. نتایج کار آزمایشی‌های بالینی در بیماران مبتلا به PHN، DPN، دردناک، درد فانتوم عضو و پلی‌نروپاتی‌های دردناک با علل مختلف نشان داده است که ترامادول می‌تواند باعث کاهش درد و بهبود کیفیت جنبه‌های مختلف زندگی بیماران شود [۳۲-۳۰]. همانند ضد دردهای اویپوئیدی، ترامادول نیز می‌تواند مورد سو

کارایی ضد دردهای اویپوئیدی مثل اکسی کدون، مورفین، متادول و لورفانول در درمان NP محیطی و مرکزی شامل DPN دردناک، PHN و درد فانتوم عضو در مطالعات مختلفی نشان داده شده است [۵۵-۵۲].

ضد دردهای اویپوئیدی حداقل به اندازه سایر داروها می‌تواند درد ناشی از نروپاتی را کاهش دهد. با این وجود به دلایل زیر این داروها به طور معمول به عنوان درمان اولیه NP در نظر گرفته نمی‌شود. اول اینکه شیوع عوارض جانبی ضد دردهای اویپوئیدی در مقایسه با TCA [۲۶،۲۵] و گاباپنتین [۲۷] بیشتر است و ممکن است برخی از این عوارض با ادامه درمان بر طرف نشده در سراسر طول درمان باقی بماند [۵۶]. دوم اینکه ایمنی طولانی مدت ضد دردهای اویپوئیدی به طور سیستماتیک مورد مطالعه قرار نگرفته است [۲۸] و شواهدی از تغییرات ایمونولوژیک و هیپوگنادیسم با این داروها وجود دارد [۳]. سوم اینکه داده‌های تجربی حاکی از آن است که درمان با ضد دردهای اویپوئیدی می‌تواند با هیپرالجزیا همراه باشد که این مورد همانند تحمل (Tolerance) به اثرات این داروها می‌تواند نسبت مزایا به مضرات این داروها را در طولانی مدت تغییر دهد. با این وجود، هیپرالجزیا در مطالعات انسانی مورد بررسی قرار نگرفته است و اهمیت بالینی آن چندان روشن نیست [۳]. در تجویز ضد دردهای اویپوئیدی همواره باید به احتمال اعتیاد و وابستگی فیزیکی به این داروها در بیماران توجه داشت [۵۷]. بنابراین استفاده از ضد دردهای اویپوئیدی بایستی محدود به بیمارانی شود که به درمان‌های خط اول پاسخ ندهد و یا نتوانسته‌اند آن‌ها را تحمل نمایند. با این حال در میان داروهایی که به طور مؤثر NP را کنترل می‌کند، ضد دردهای اویپوئیدی شروع اثر سریع‌تری دارد. توجه به احتمال سو مصرف و ریسک فاکتورهای آن قبل از شروع ضد دردهای اویپوئیدی ضروری است. سو مصرف حال حاضر سایر مواد و داروها، سابقه سو مصرف اویپوئیدها یا داروهای دیگر، ابتلا به بیماری‌های روانپزشکی مهم و سابقه خانوادگی سو مصرف مواد از جمله ریسک

کاربامازپین اثر بخشی قابل توجهی داشته باشد [۸]. با وجود تأکید بر کارایی داروی والپروئیک اسید در درمان DPN و PHN دردناک در برخی از مطالعات، این دارو به عنوان خط سوم می‌تواند در درمان دردهای ناشی از نروپاتی مدنظر قرار گیرد زیرا مطالعاتی دیگری وجود دارند که از اثر بخشی این دارو در این مورد حمایت نمی‌کنند [۳]. چندین کار آزمایشی بالینی کوچک، شواهدی از اثر بخشی داروی لاموتریژین در برخی از انواع NP را ارائه کرده است. با این وجود در سه کار آزمایشی بالینی بزرگ که اخیراً انجام شده است که در دو مورد آن، بیماران مبتلا به DPN دردناک شرکت داشته‌اند، دارو اثر بخشی قابل قبولی در پی نداشته است [۳]. در چند کار آزمایشی بالینی که با هدف بررسی اثر بخشی داروی اکسکاربازپین در مقایسه با دارونما در درمان درد بیماران مبتلا به DPN دردناک طراحی و انجام شده، نتایج ضد و نقیضی گزارش شده است [۲]. بنابراین در مجموع با توجه به نتایج مطالعات انجام شده تاکنون، از داروهایی همچون کاربامازپین، لاموتریژین، اکسکاربازپین، توپیرامات و والپروئیک اسید می‌توان در بیماران مبتلا به NP که به داروهای خط اول و دوم پاسخ قابل قبولی نداده‌اند و یا آن‌ها را تحمل نکرده‌اند استفاده نمود.

داروهای ضد افسردگی:

از میان داروهای ضد افسردگی که به طور انتخابی برداشت سروتونین را در پایانه‌های عصبی مهار می‌کند (SSRI)، شواهد محدودی از اثر بخشی دو داروی سیتالوپرام و پاروکستین در درمان درد بیماران مبتلا به DPN دردناک وجود دارد اما در مورد فلوکستین و سایر داروهای این دسته دارویی چنین شواهدی تاکنون ارائه نشده است [۷]. بوپروپیون، داروی ضد افسردگی که برداشت نوراپی نفرین و دوپامین را در پایانه‌های عصبی مهار می‌کند، در برخی از انواع NP محیطی و مرکزی مؤثر نشان داده شده است [۷]. بنابراین با توجه به شواهد موجود، بوپروپیون، سیتالوپرام و پاروکستین می‌تواند در بیمارانی که به میزان کافی به داروهای TCA و SNRI پاسخ نداده‌اند و یا هنگامی که نیاز به دارویی با اثرات ضد دردی و ضد افسردگی به طور همزمان وجود دارد، در درمان دردهای ناشی از نروپاتی مورد استفاده قرار گیرند.

مگز بلیتین:

مگز بلیتین آنالوگ خوراکی داروی لیدوکائین است و در کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در بیماران مبتلا به DPN دردناک و برخی دیگر از انواع NP، اثر بخشی ضعیف یا مساوی با دارونما داشته است. قابل ذکر است که در مواردی که مصرف این دارو

مصرف قرار بگیرد؛ اگر چه میزان سو مصرف ترامادول پائین است. با این وجود برخی از گزارش‌های اخیر بیان می‌کنند که مصرف تفریحی ترامادول در حال افزایش است.

خواب آلودگی، یبوست، گیجی، تهوع و افت وضعیتی فشار خون شایع‌ترین عوارض جانبی ترامادول است که اغلب در طی افزایش سریع دوز دارو اتفاق می‌افتد. ترامادول در افراد مسن می‌تواند باعث اختلالات شناختی و مشکل در راه رفتن شود. از جمله نکات مهمی که در تجویز ترامادول بایستی مد نظر قرار گیرد احتمال بروز تشنج در بیماران با سابقه تشنج و همچنین در مصرف‌کنندگان داروهای کاهنده آستانه تشنج (مثل داروهای TCA) است. مصرف همزمان دیگر داروهای سروتونرژیک (شامل SSRI یا SNRI) با ترامادول ممکن است باعث افزایش خطر سندرم سروتونین شود و بنابراین از تجویز همزمان این داروها در صورت امکان بایستی اجتناب گردد و یا با احتیاط صورت گیرد. در درمان NP، ترامادول در مقایسه با سایر ضد دردهای اویپوئیدی ممکن است اثربخشی کمتری داشته باشد. موارد مصرف ترامادول در NP همانند ضد دردهای اویپوئیدی است [۷]. ترامادول به طور معمول با دوز ۵۰ میلی‌گرم در روز شروع می‌شود و به آهستگی تا میزان حداکثر ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه افزایش می‌یابد [۳]. ترامادول در افراد دچار بیماری‌های کبدی و کلیوی و همچنین در افراد با سن بالا بایستی با دوزهای کمتری تجویز شود.

داروهای خط سوم درمان:

تعدادی دیگر از داروها وجود دارد که عموماً در درمان NP به عنوان خط سوم در نظر گرفته می‌شوند و در برخی از شرایط ممکن است در خط دوم درمان استفاده شوند (مثلاً هنگامی که درمان با ضد دردهای اویپوئیدی اندیکاسیون ندارد و یا هنگامی که سابقه درمانی بیمار نشان می‌دهد که داروهای خط سوم اثربخشی مطلوب‌تری داشته‌اند).

شواهد اثر بخشی این داروها نسبت به داروهای خط اول و دوم درمان کمتر است. این داروها شامل برخی از داروهای ضد صرع (کاربامازپین، لاموتریژین، اکسکاربازپین، توپیرامات، والپروئیک اسید)، داروهای ضد افسردگی (بوپروپیون، سیتالوپرام، پاروکستین)، مگز بلیتین، کاپسایسین موضعی و آنتاگونیست‌های گیرنده N-متیل-دی اسپاراتات (NMDA) مثل دکسترومتورفان می‌باشد [۲، ۷، ۸].

داروهای ضد صرع:

با وجود اثر بخشی شناخته شده کاربامازپین در درمان نورالژی عصب سه قلو، مطالعات بالینی در سایر انواع NP نتایج متفاوتی را نشان داده است و بنابراین در این موارد نمی‌توان انتظار داشت که

نتیجه گیری

داروهای SNRI، TCA، لیگاندهای زیر واحد α_2 - δ کانال کلسیم و لیدوکائین موضعی اثر بخشی مطلوبی در درمان NP نشان داده است و به عنوان داروهای خط اول درمان پیشنهاد می‌شود. در بیمارانی که به داروهای خط اول به تنهایی یا ترکیبی از آنها پاسخ نداده‌اند، ضد دردهای اویپوئیدی یا ترامادول به تنهایی یا در ترکیب با یکی از داروهای خط اول درمان، به عنوان خط دوم قابل استفاده می‌باشد. ضد دردهای اویپوئیدی و ترامادول همچنین می‌توانند در شرایط خاص (جدول ۴) به عنوان خط اول درمان به کار گرفته شوند. در بیمارانی که پاسخ کافی به این داروها به تنهایی یا به صورت ترکیبی نشان نداده‌اند می‌توان از داروهای خط سوم استفاده نمود. مشاوره با متخصصین دارو درمانی (فارماکوتراپیست‌ها) در زمینه انتخاب داروی مناسب با در نظر گرفتن شرایط زمینه‌ای بیمار و استفاده از روش‌های غیر دارویی در بیمارانی که پاسخ کافی به درمان دارویی نداده‌اند و یا دردهای آنها با استرس و ناتوانی فراوان همراه است توصیه می‌شود.

درمان‌های دارویی موجود برای NP محدود هستند و در ۴۰ الی ۶۰٪ از بیماران درد به طور نسبی با این درمان‌ها تسکین می‌یابد. بنابراین داروها و روش‌های غیر دارویی جدید جهت کنترل NP ضروری به نظر می‌رسد.

نسبت به دارونما اثر بخشی بیشتری به دنبال داشته است، دوزهای بالاتری از دارو تجویز شده است و در اغلب موارد به دلیل عوارض جانبی به میزان ضعیفی توسط بیماران تحمل شده است [۳].

آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA:

دکسترومتورفان و ممانتین از جمله داروهایی هستند که گیرنده‌های NMDA را آنتاگونیست می‌کنند. اگر چه برخی از مطالعات اولیه بر اثر بخشی این داروها در درمان NP تأکید کرده‌اند، مطالعات بعدی عدم وجود اثر بخشی یا اثر بخشی ضعیف را نشان داده‌اند [۲،۳].

کاپسایسین موضعی:

کار آزمایشی‌های بالینی انجام شده در بیماران مبتلا به DPN دردناک، PHN و درد بعد از ماستکتومی نتایج ضد و نقیضی از اثر بخشی کاپسایسین موضعی در مقایسه با دارونما نشان داده است. از طرفی تفسیر اثر بخشی در این مطالعات مشکل است زیرا سوزش ناشی از مصرف کاپسایسین در مقایسه با دارونما ممکن است باعث تشخیص آن از دارونما توسط بیماران شود [۸].

مراجع

- 1- Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain-a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(2): 95-106.
- 2- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9(8): 807-819.
- 3- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132(3): 237-251.
- 4- Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology* 2007; 68(15): 1178-1182.
- 5- Truini A, Galeotti F, Haanpaa M, et al. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: A clinical and neurophysiological study. *Pain* 2008; 140(3): 405-410.
- 6- Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain* 2005; 113(3): 251-254.
- 7- Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150(3): 573-581.
- 8- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(3): S3-S14.
- 9- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96(6): 399-409.
- 10- Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37(4): 589-596.
- 11- Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279(4): 287-291.
- 12- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60(11): 1524-1534.
- 13- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116(1-2): 109-118.
- 14- Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6(5): 346-356.
- 15- Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007; 30(1): 21-26.
- 16- Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharm* 2005; 25(2): 132-140.
- 17- Dunner DL, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin DJG, Fava M. Clinical consequences of initial duloxetine dosing strategies: comparison of 30 and 60 mg QD starting doses. *Curr Ther Res* 2005; 66(6): 522-540.
- 18- Rowbotham M.C, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of

- painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 100(3): 697-706.
- 19- Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M. Pregabalin reduces pain and improved sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109(1): 26-35.
- 20- van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(2): 375-384.
- 21- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(5): 771-782.
- 22- Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999; 80(3): 533-538.
- 23- Gammaitoni AR, Davis MW. Pharmacokinetics and tolerability of lidocaine patch 5% with extended dosing. *Ann Pharmacother* 2002; 36(2): 236-240.
- 24- Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1995; 37(2): 246-253.
- 25- Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59(7): 1015-1021.
- 26- Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007; 130(1-2): 65-75.
- 27- 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(13): 1324-1334.
- 28- Eisenberg E, McNichol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(24): 3043-3052.
- 29- Ballantyne JC, LaForge KS. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007; 129(3): 235-255.
- 30- Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104(1-2): 323-331.
- 31- Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50(6): 1842-1846.
- 32- Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Post-amputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology* 2005; 103(3): 619-628.
- 33- Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(3): 234-241.
- 34- Kiebertz K, Simpson D, Yiannoutsos C, et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Neurology* 1998; 51(6): 1682-1688.
- 35- Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall H, Brooke MM, Loeser JD. Efficacy of amitriptyline for

relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96(3): 365-373.

36- 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(1-2): 195-203.

37- Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(1): 1-6.

38- Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326(19): 1250-1256.

39- Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain* 2005; 6(11): 741-746.

40- Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67(8): 1411-1420.

41- Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60(8): 1284-1289.

42- Fava M, Mulroy R, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997; 154(12): 1760-1762.

43- Taylor CP. The biology and pharmacology of calcium channel $\alpha_2\text{-}\delta$ proteins. *CNS Drug Rev* 2004; 10(2): 183-188.

44- Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280(21): 1831-1836.

45- Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27(5): 481-486.

46- Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the gabapentin cancer pain study group. *J Clin Oncol* 2004; 22(4): 2909-2917.

47- Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(2): 251-252.

48- 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. *Anesth Analg* 2002; 95(6): 1719-1723.

49- Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med* 2002; 25(2): 100-105.

50- Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110(3): 628-638.

51- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60(8): 1274-1283.

52- Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60(6): 927-934.

53- Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001; 90(1-2): 47-55.

54- Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. *Palliat Med* 2003; 17(7): 576-587.

55- Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in

painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105(1-2): 71-78.

56- Watson CPN, Watt-Watson JH, Chipman ML. Chronic noncancer pain and the long term utility of opioids. *Pain Res Manage* 2004; 9(1): 19-24.

57- Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain* 2007; 11(5): 490-518.