

Pregledni prispevek/Professional article

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE CENTRALNE BOLEČINE PO MOŽGANSKI KAPI

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF CENTRAL POST-STROKE PAIN

Denis Perko, Marjan Zaletel

Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

Izvleček

- Izhodišča** *Centralna bolečina po možganski kapi sodi med centralno nevropatsko bolečino, ki se lahko pojavi pri bolnikih po možganski kapi. Večina smernic zdravljenja temelji na redkih, randomiziranih in s placebom kontroliranih študijah ter večinoma nekontroliranih študijah, kliničnih izkušnjah, mnenjih različnih strokovnjakov in na primerjavi s smernicami za zdravljenje nevropatske bolečine na sploh. Za klinično prakso so pomembni dokazi o učinkovitosti zdravil, ki kažejo, katero zdravilo je najučinkovitejše in katero ima hkrati najmanj stranskih učinkov.*
- Metode** *Študije o farmakološkem zdravljenju centralne bolečine po možganski kapi smo iskali na podlagi različnih iskalnih strategij iz različnih podatkovnih baz. Osredotočili smo se na iskalnik podatkovnih baz PubMed, kjer smo v različnih kombinacijah iskali zadetke. Stopnja dokazov je bila opredeljena v naslednjem vrstnem redu: A – randomizirane, s placebom kontrolirane študije, B – nenadzorovane študije, C – klinične serije ali klinična poročila.*
- Rezultati** *Amitriptilin, lamotrigrin in pregabalin so peroralna zdravila, ki so se izkazala za učinkovita pri zdravljenju centralne bolečine po možganski kapi v študijah, kontroliranih s placebom ($p < 0,05$; stopnja dokaza A). Gabapentin in meksiletin sta pokazala učinkovitost v nenadzorovanih študijah ($p < 0,05$; stopnja dokaza B). Parenteralna zdravila, kot so lidokain, propofol in ketamin, so pokazala dobro učinkovitost pri kratkoročnem nadzoru bolečine v randomiziranih, s placebom kontroliranih študijah ($p < 0,05$; stopnja dokaza A).*
- Zaključki** *Amitriptilin, lamotrigrin, gabapentin in pregabalin zagotavljajo boljšo učinkovitost in varnost kot klasični nevromodulatorji, kot sta karbamazepin in fenitoin. Randomizirane kontrolirane klinične študije so redke in so vključevale le majhno število bolnikov.*
- Ključne besede** *centralna bolečina po možganski kapi; centralna nevropatska bolečina; farmakološko zdravljenje; pregled literature*

Abstract

- Background** *Central post-stroke pain belongs to the group of central neuropathic pain that may occur in patients after stroke. Most of the guidelines are based on rare randomised, placebo controlled studies and mostly on uncontrolled studies, clinical experience, opinions of various experts and in comparison with the guidelines for the treatment of neuropathic pain in general. For clinical practice are important evidences on the effectiveness of drugs that show which drug is the most effective and which has at least side-effects.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Denis Perko, dr. med., Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo, Univerzitetni klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

Methods	<i>We searched studies on the pharmacological treatment of central post-stroke pain on the basis of various search strategies in different databases. We focused on the search engine databases PubMed, where we looked at different combinations of results. The grade of evidence was defined in the following order: A – randomized, placebo-controlled studies, B – uncontrolled studies, C – clinical series or clinical reports.</i>
Results	<i>Amitriptyline, lamotrigine and pregabalin are oral drugs that have proved to be effective in the treatment of central post-stroke pain in placebo-controlled studies ($p < 0.05$; grade of evidence A). Gabapentin and mexiletine showed effectiveness in uncontrolled studies ($p < 0.05$; grade of evidence B). Parenteral drugs, such as lidocaine, propofol and ketamine, have shown good performance in the short-term pain control in randomized, placebo-controlled studies ($p < 0.05$; grade of evidence).</i>
Conclusions	<i>Amitriptyline, lamotrigine, gabapentin and pregabalin provide better performance and safety than traditional neuromodulators as carbamazepine and phenytoin. Randomized controlled clinical studies are rare and they have included only a small number of patients.</i>
Key words	<i>central post-stroke pain; central neuropathic pain; pharmacological treatment; literature search-review</i>

Uvod

Centralna bolečina po možganski kapi (CBMK) sodi med centralno neuropatsko bolečino (CNB), ki se lahko pojavi pri bolnikih po možganski kapi. Značilna zanjo je stalna bolečina ali bolečina, ki se pojavlja v napadih. CBMK je najpogostejša oblika CNB.¹ Andersen in sod. so v prospektivni raziskavi ugotavljali CBMK pri 8 % bolnikov v prvem letu po možganski kapi.² Zaradi velike incidence možganske kapi CBMK verjetno prizadene veliko število bolnikov.³

CBMK se običajno pojavi v področju, kjer je motena senzorika. Razporeditev bolečine nima stalnega vzorca. Navadno je stalna, lahko se pojavlja v napadih. Bolečino bolniki opisujejo kot pekočo, zbadajočo, trgajočo ali utripajočo. Občutijo jo lahko na površini, v globini ali v obeh predelih. Lahko jo povečajo telesne in čustvene obremenitve, omili pa jo sprostitve.⁴ CBMK zelo pogosto obremenjuje bolnika. Neučinkovito zdravljenje lahko povzroči hudo depresijo, kar predstavlja povečano tveganje za samomor.⁵

Natančna patofiziologija CNB in tudi CBMK ni jasna. Domnevajo, da se ne glede na naravo okvare in njene umestitve v osrednjem živčevju pojavi nepravilna aktivnost nevronov zaradi zmanjšane dotoka senzoričnih impulzov (*deafferenciacija*). Poleg tega se domneva, da lahko v centralnem živčevju nastane centralna senzitivizacija, kar pomeni povečano nevronsko vzdraženost.

Zdravljenje CBMK je kljub novim spoznanjem še vedno zapleteno. V ta namen se že dolgo časa uporabljajo zdravila, ki delujejo na strukture, vpletene v nastanek CNB. Vendar se je večina izmed njih izkazala za neučinkovite.⁶ Večina smernic za zdravljenje temelji na redkih randomiziranih, s placebom kontroliranih študijah ter večinoma nekontroliranih študijah, kliničnih izkušnjah, mnenjih različnih strokovnjakov in na primerjavi s smernicami za zdravljenje nevropatske bolečine na sploh.⁷⁻⁹ Za klinično prakso so pomembni dokazi o učinkovitosti zdravil, ki kažejo, katero zdra-

vilno je najučinkovitejše in katero ima hkrati najmanj stranskih učinkov. V ta namen se lahko uporabljajo merila za relativno učinkovitost in varnost zdravila in sicer NNT (*number needed to treat*) in NNH (*number needed to harm*). NNT pove, koliko bolnikov se mora zdraviti z zdravilom, da pri enem bolniku zmanjšamo bolečino za 50 % in več. NNH pa pove, koliko bolnikov se mora zdraviti z zdravilom, da se pri enem bolniku pojavi stranski učinek in je zaradi tega izključen iz raziskave.

Metode

Študije o farmakološkem zdravljenju CBMK smo iskali na podlagi različnih iskalnih strategij iz različnih podatkovnih baz. Osredotočili smo se na iskalnika podatkovnih baz PubMed, kjer smo v različnih kombinacijah iskali zadetke <stroke>, <post stroke>, <central>, <pain> in <thalamic syndrome>. V PubMed (pegledni članki) je bilo najdenih 4169 zadetkov za kombinacijo <stroke> in <pain>, 400 za kombinacijo <stroke> in <central pain>, 302 za kombinacijo <post stroke> in <pain> in 289 za kombinacijo <thalamic syndrome> in <pain>. Od teh zadetkov so bili upoštevani le klinični primeri in študije na področju farmakološkega zdravljenja CNB, ki je vključevala CBMK v primeru dveh ali več bolnikov. Število študij, opredeljenih za vsako skupino zdravil, je bilo: antidepresivi (5), nevromodulatorji (11), opiati (5) in druga zdravila. Posamezni klinični primeri, druge oblike zdravljenja in izključno druge oblike CNB niso bili obravnavani v končni oceni, vendar so bili navedeni, kadar je bilo to primerno. Za vsako študijo je bilo število bolnikov s CNB in CBMK določeno. Ker v randomizirane, s placebom kontrolirane študije ni bilo vključeno zadostno število bolnikov, kakovost študij ni ocenjena v podrobnosti. Stopnja dokazov je bila v naslednjem vrstnem redu: A – randomizirane, s placebom kontrolirane študije, B – nenadzorovane študije, C – klinične serije ali klinična poročila.

Rezultati

Antidepresivi

Antidepresivi so že dolgo časa v rabi za lajševanje nevropatske bolečine, vključno za CBMK. Amitriptilin (Tab. 1) se je v dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi izkazal za prvo učinkovito zdravilo.¹⁰ Na podlagi ocene se je 10 od 15 bolnikom z CBMK, ki so bili zdravljeni s 75 mg amitriptilina, v primerjavi z 1 od 15 bolnikov zdravljenih s placebom, stanje izboljšalo v obdobju od drugega do četrtega tedna v 4-tedenskem študijskem obdobju. 14 od 15 bolnikov, zdravljenih z amitriptilinom, v primerjavi s 7 od 15 bolnikov zdravljenih s placebom je poročalo o neželenih stranskih učinkih. Vendar med raziskavo nihče ni prenehal jemati zdravila. Izboljšanja ni bilo mogoče pripisati le antidepresivnim učinkom zdravila. Slednje so Lampl in sod. podprli s študijo o profilaktični učinkovitosti amitriptilina pri CBMK.¹¹

Menijo, da je učinek različnih antidepresivov na zmanjšanje CBMK odvisen od njihovih adrenergičnih učinkov.¹² Vestergaard in sod. so pokazali, da citalopram, selektivni zaviralec serotoninskega prevzema (SSRI), ni imel nobenega učinka pri 9 bolnikov s CBMK.¹³ V naprotju s tem izsledkom pa so isti raziskovalci poročali

o boljšem učinku klomipramina na 5 bolnikov.¹³ Dva bolnika sta poročala o blago pozitivnih, dva o zmernih in eden o zelo dobrih učinkih zdravila. Za približno enako učinkovitega se je izkazal reboksetin, selektivni zaviralec noradrenalinskega prevzema (SNRI).¹⁴ Shimodozono in sod. pa so v odprti študiji z 31 bolniki s CBMK pokazali nekaj učinkovitosti fluvoksamina (Tab. 1), ki je tudi selektivni zaviralec serotoninskega prevzema.¹⁵ Po odmerkih do 125 mg fluvoksamina se je po vizualni analogni lestvici (VAS) povprečna bolečina zmanjšala iz 7,7 na 6,0. Takšen učinek pa so opazili samo pri bolnikih, ki so doživeli možgansko kap pred enim letom.

Antikonvulzivi

Leijon in sod. so poleg delovanja amitriptilina na CBMK navzkrižno preizkušali še učinkovitost karbamazepina (Tab. 1).¹⁰ Proučevali so 14 bolnikov z CBMK, ki so štiri tedne prejeli karbamazepin v naraščajočih odmerkih do maksimalnega odmerka 800 mg na dan. Pri 5 od 14 bolnikih so ugotovili zmerno zmanjšanje bolečine v primerjavi s placebo skupino, kjer je le 1 od 15 bolnikov poročal o ugodnem učinku. Karbamazepin se tako priporoča kot dodatno zdravilo antidepresivom, vendar učinkovitost takšne kombinacije še ni bila dokazana.¹⁶

Tab. 1. Učinkovita oralna zdravila pri zdravljenju CBMK.

Zdravilo	Reference	Štev. bolnikov vsi/CB/CBMK	Vrsta študije	Način odmerjanja	Rezultati	Komentarji
Amitriptilin	Leijon in sod.	15/15/15	A	d 1: 25 mg d 2-5: 50 mg d 6-28: 75 mg	znatno boljši od placeba v 2.-4. tednu; splošno izboljšanje pri 10 od 15 proti 1 od 15 pri placebo	ugoden učinek pri plazemski koncentraciji > 300 nmol/l; učinek neodvisen od antidepresivnega delovanja
Lamotrigin	Vestergaard in sod.	30/30/30	A	t 1+2: 25 mg t 3+4: 50 mg t 5+6: 100 mg t 7+8: 200 mg	12 odgovorilo na lamotrigin, 3 na placebo, VAS 5 pri 200 mg lamotrigina vs. 7 pri placebo	znatno zmanjšanje s hladom povzročene alodinije; umik 3 bolnikov zaradi stranskih učinkov lamotrigina
Levofanol	Rowbotham in sod.	81/23/5	A	nizek (0,15 mg) proti visokemu (0,75 mg) odmerku do 21 kapsul/d	36 % zmanjšanje bolečine pri visokih, 21 % zmanjšanje pri nizkih odmerkih	učinek opažen predvsem pri periferni bolečini, neznaten pri CBMK
Meksiletin	Awerbuch in Sandyk	9/9/8	B	d 1-3: 150 mg d 4-6: 300 mg po 4 tednih 10 mg/kg	zmerno olajšanje pri 8/9	negativni rezultati sledenja po študiji
Fenitoin	Agnew in Goldberg	10/8/8	B	večanje odmerka do pojava stranskih učinkov	3 bolniki s CBMK so se znatno izboljšali, 2 malenkostno, 3 so se poslabšali	ni natančnih podatkov o odmerku, času in merilih izida zdravljenja
Fluvoksamin	Shimodozono in sod.	31/31/31	B	individualni odmerki med 25 in 125 mg	znaten padec VAS iz 7,7 na 6,0	značilen rezultat le pri možganskih kapeh < 1 leto
Gabapentin	Attal in sod.	18/7/2	B	- d 1-3: 600 mg - večanje vsak 3. dan do največjega odmerka 2400 mg - za 6 tednov	znatno zmanjšanje števila spontanih bolečin in dnevnih bolečinskih napadov v 6. tednu	ni ločenih podatkov o CBMK, znatno zmanjšanje s hladom povzročene alodinije
Zonisamid	Takahashi in sod.	2/2/2	C	/	izboljšanje pri 2 bolnikih s talamičnim infarkt	/
Pregabalin	Vranken in sod.	40/40/19	A	začetek s 150 mg/d, večanje do 600 mg/d za 4 tedne	boljši od placeba	sledenje ni pokazalo razlike v učinkovitosti med placebom in pregabalinom
Karbamazepin	Leijon in sod.	14/14/14	A	naraščajoči odmerki do največjega 800 mg/d	pri 5 bolnikih zmerno zmanjšanje bolečine	statistično nepomemben učinek

A - randomizirana, s placebom kontrolirana študija; B - nekontrolirana študija; C - klinični primer; iv - intravensko; vs - versus; d - dan; t - teden; VAS - vizualna analogna lestvica

Table 1. *Effective oral drugs in the treatment of CPSP.*

Drug	Reference	No. of patients All/CP/CPSP	Study level	Dosing regimen	Results	Comments
Amitriptyline	Leijon et al.	15/15/15	A	d 1: 25 mg d 2-5: 50 mg d 6-28: 75 mg	significant better than placebo at weeks 2-4; global rating improved 10/15 vs. 1/15 on placebo	positive effect correlated with plasma concentration > 300 nmol/l; not caused by an antidepressive effect
Lamotrigine	Vestergaard et al.	30/30/30	A	w 1+2: 25 mg w 3+4: 50 mg w 5+6: 100 mg w 7+8: 200 mg	12 responders to lamotrigine, 3 tp placebo, VAS 5 on 200 mg lamotrigine vs. 7 on placebo	significant reduction of cool induced allodynia; 3 patients withdrawn because of adverse events
Levorphanol	Rowbotham et al.	81/23/5	A	low (0.15 mg) against high dose (0.75 mg) up to 21 capsule/d	36% reduction to pain on high doses, 21% reduction on low doses	effect most apparent in peripheral pain; uncommon in CPSP
Mexiletine	Awerbuch and Sandyk	9/9/8	B	d 1-3: 150 mg d 4-6: 300 mg after 4 weeks 10 mg/kg	moderate relief in 8/9	negative results in a post-trial follow
Phenytoin	Agnew and Goldberg	10/8/8	B	dose increased until side effects occurred	3 patients with CPSP significant improve, 2 minimally, 3 worsened measures	no exact data given about treatment dose, duration, and outcome
Fluvoxamine	Shimodozono et al.	31/31/31	B	individual dose between 25 in 125 mg	significant decrease VAS from 7.7 to 6.0	significant result only in strokes younger than 1 year
Gabapentine	Attal et al.	18/7/2	B	- d 1-3: 600 mg - increase every 3 day up to max. dose of 2400 mg - for 6 weeks	significant decline of spontaneous and daily pain at week 6	no separate data on CPSP; significant reduction of brashinduced and cold allodynia
Zonisamide	Takahashi et al.	2/2/2	C	/	2 patients with thalamic infarction improved	/
Pregabalin	Vranken et al.	40/40/19	A	start with 150 mg/d, increase up to 600 mg/d for 4 weeks	better than placebo	no difference between pregabalin and placebo in follow up trial
Carbamazepine	Leijon et al.	14/14/14	A	increase up to max. dose of 800 mg/d	moderate decline of pain in 5 patients	statistical insignificant effect

A - randomized, placebo controlled trial; B - uncontrolled trial; C - clinical case; iv - intravenous; d - day; w - week; vs - versus; VAS - visual analogue scale

Agnew in sod. pa so poročali o zmernem učinku fenitoina (Tab. 1) pri 8 bolnikih s talamično bolečino, ki so jih zdravili z naraščajočimi odmerki do pojava neželenih stranskih učinkov.¹⁷ Opisovali so znatno izboljšanje pri 3 bolnikih, minimalno pri 2, pri 3 je celo prišlo do poslabšanja.

Lamotrigin, novejša nevro-modulacijsko zdravilo z antiglutamatergičnim učinkom, je bilo učinkovito pri zmanjševanju tako spontane kot izzvane komponente CNB pri 4 bolnikih, od tega pri 2 s CBMK.¹⁸ Prejemali so od 300 do 600 mg lamotrigina na dan. V drugi, s placebom kontrolirani študiji so Vestergaard in sod. proučevali učinek 200 mg lamotrigina pri 30 bolnikih s CBMK (Tab. 1).¹⁹ Odmerke lamotrigina so postopoma povečevali vsaki drugi teden do končnega 200 mg na dan, ki so ga dosegli med 7. in 8. tednom. Primarni opazovani dogodek je bila vrednost povprečne bolečine po vizualno analogni lestvici (VAS) v zadnjem tednu zdravljenja. Opazili so, da je lamotrigin zmanjšal VAS do 5, placebo pa do 7. Dvanajst bolnikov v skupini z lamotriginom se je odzvalo z zmanjšanjem bolečine za več kot dve točki, v primerjavi s 3 bolniki v skupini s placebom. Trije bolniki so opustili zdravljenje z lamotriginom, ker so se pojavili neželeni stranski učinki. Kljub temu ga je večina bolnikov dobro prenašala. Višji odmerki lamotrigina bi torej lahko še povečali njegovo učinkovitost.¹⁸

Attal in sod. so pokazali, da gabapentin ni uporaben le kot protiepileptično zdravilo, ampak tudi znatno lajša bolečino (Tab. 1).²⁰ Izkazal se je za učinkovitega pri zdravljenju periferne nevropatske bolečine.²¹ Vendar o njegovih dobrih učinkih pri bolnikih s CBMK obstajajo samo poročila.

Vranken in sod. so v randomizirani, dvojno slepi in s placebom kontrolirani študiji proučevali učinke pregabalina (Tab. 1) na zmanjšanje bolečine, prenosljivost, zdravstveno stanje in kakovost življenja pri bolnikih s CNB po možganski kapi ali hrbtenjačni poškodbi.²² Bolniki so bili razdeljeni v 2 skupini. Ena skupina je prejela naraščajoče odmerke pregabalina do 600 mg na dan, druga pa placebo. Zaključili so, da pregabalin pomembno zmanjša bolečino in izboljša zdravstveno stanje bolnikov

Topiramata ni bil učinkovit v manjši in odprti študiji pri bolnikih z CBMK.²³ Od 3 bolnikov s CBMK, ki so prejeli do 200 mg topiramata, niti eden ni poročal o zmanjšanju bolečine. Nedavno pa so Takahashi in sod. poročali o učinkovitosti zonisamida (Tab. 1) pri 2 bolnikih s CBMK po talamičnem infarktu.²⁴

Opiati

Dolgo časa je prevladovalo mnenje, da so opiatu učinkoviti pri bolnikih s CBMK. Ena zadnjih, s placebom kontroliranih študij ni pokazala pomembnih razlik

med učinkom intravensko vnesenega morfija (Tab. 2) in placebo.²⁵ Tudi peroralno nadaljevanje zdravljenja pri 15 bolnikov s CNB (od tega 6 s CBMK) ni bilo učinkovito. Nekateri opiat, kot sta metadon in levorfanol (Tab. 1), so pokazali šibko, nekompetitivno antagonistično aktivnost na receptorjih N-metil-D-aspartat (NMDA).²⁶ Vendar obstaja samo ena raziskava, ki je

ovrednotila učinkovitost peroralnega levorfanola pri zdravljenju CNB. Rowbotham in sod. so poročali, da se je bolečina pri visokem odmerku (8,9 mg na dan) zmanjšala za 36 %, pri majhnem odmerku (2,7 mg na dan) pa le za 21 %, ²⁷ kar pa niso opazili pri 5 bolnikih s CBMK. Nenazadnje se je nalokson izkazal za popolnoma neučinkovitega pri bolnikih s CBMK.²⁸

Tab. 2. Učinkovita intravenska zdravila pri zdravljenju CBMK.

Zdravilo	Reference	Štev. bolnikov vsi/CB/CBMK	Vrsta študije	Način odmerjanja	Rezultati	Komentarji
Lidokain	Attal in sod.	16/16/6	A	5 mg/kg iv v 30 min	znatno olajšanje bolečine do 45 min; 11/16 > 50 % olajšanje pri Lidokainu vs. 6/16 pri placebo	znatno zmanjšanje alodinije in mehanične hiperalgezije
Propofol	Canavero in sod.	32/16/7	A	bolus 0,2 mg/kg; če odgovor še dodatnih 0,3 mg/kg/h za 6–24 ur	zmanjšanje za > 3 po VAS pri 5/7 z CBMK 14/16 z CB vs. 0/16 pri placebo	pri odgovoru izzvenje alodinija, nadzor bolečine z dolgotrajno infuzijo (6–24 h) pri 7 bolnikih
Ketamin	Backonja	6/3/2	A	250 ug/kg iv za 5 min	zmanjšanje bolečine > 50 % pri 2/3 s CB (oba s CBMK) za 2–3 h vs. 0/3 pri placebo	trajne podkožne infuzije samo pri 1 bolniku z nevropatično bolečino, pri ostalih ukinjeno zaradi stranskih učinkov
	Yamamoto in sod.	23/23/23	B	5 mg vsakih 5 min; celokupno 25 mg	zmanjšanje bolečine in > 40 % pri 11/23, narast bolečine pri 2/23	ni dolgotrajne aplikacije
Morfij	Yamamoto in sod.	39/39/39	B	3 mg vsakih 5 min; celokupno 18 mg	zmanjšanje bolečine > 40 % pri 8/39; trajanje > 60 min	ni dolgotrajne aplikacije
	Attal in sod.	15/15/6	A	1. srednji odmerek 16 mg iv 2. srednji odmerek 93 mg po	ni znatne razlike v zmanjšanju bolečine 4/14 dolgotrajna učinkovitost morfija per os	znaten vpliv morfija na alodinijo in temperaturni prag

A - randomizirana, s placebom kontrolirana študija; B - nekontrolirana študija; iv - intravensko; vs - versus; VAS - vizualno analogna lestvica

Table 2. Effective intravenous drugs in treatment of CPSP.

Drug	Reference	No. of patients All/CP/CPSP	Study design	Dosing regimen	Results	Comments
Lidocaine	Attal et al.	16/16/6	A	5 mg/kg iv over 30 min	significant greater relief of pain for up to 45 min; 11/16 >50% pain relief with lidocaine vs 6/16 with placebo	significant reduction of brush induced allodynia and mechanical hyperalgesia
Propofol	Canavero et al.	32/16/7	A	single iv bolus 0.2 mg/kg; responders 0.3 mg/kg/h for 6–24 hour	reduction by > 3 VAS points in 5/7 CPSP patients, 14/16 CP patients vs 0/16 with placebo	in responders allodynia abolished, pain control with prolonged infusion for 6–24 h in 7 patients
Ketamin	Backonja	6/3/2	A	250 ug/kg iv over 5 min	pain relief > 50 % in 2/3 patients with CP (both with CPSP) lasting 2–3 hours vs 0/3 with placebo	continuous subcutaneous infusion only in 1 patient with neuropathic pain, discontinued because of side-effects
	Yamamoto et al.	23/23/23	B	5 mg every 5 min; total dose 25 mg	pain relief > 40 % in 11/23 patients, 2/23 pain increase, duration < 60 min	no long-term application
Morfij	Yamamoto et al.	39/39/39	B	3 mg every 5 min; total dose 18 mg	pain relief > 40 % in 8/39 patients, duration > 60 min	no long-term application
	Attal et al.	15/15/6	A	1. mean dosage 16 mg iv 2. mean doase 93 mg po	no significant difference in pain reduction; 4 of 14 with long-term efficacy of oral morphine	significant influence of morphine on allodynia and thermal threshold

A - randomized, placebo controlled trial; B - uncontrolled trial; iv - intravenous; vs - versus; VAS - visual analogue scale

Ostala zdravila

Majhne odprte ali enojno slepe študije so pokazale, da sta lidokain (Tab. 2) in njegov oralni analog meksiletin (Tab. 1) učinkovita pri CBMK.^{29,30} Attal in sod. so v dvojno slepi in s placebom kontrolirani študiji na 6 bolnikih s CBMK in 10 bolnikih s poškodbo hrbtenjače pokazali, da je intravensko vneseni lidokain v odmerku 5 mg/kg znatno zmanjšal intenzivnost spontane bolečine za 45 minut.³¹ Deset od 16 bolnikov je poročalo o pomembnem zmanjšanju spontane bolečine, le 6 bolnikov pa se je odzvalo na placebo. Neželeni stranski učinki so bili zmerni (glavobol). Po zaključku študije je 12 bolnikov pričelo peroralno jemati meksiletin (400–800 mg/dan). Samo pri 3 bolnikih je prišlo do zmernega olajšanja bolečine. Večina pa ni mogla prenašati visokih odmerkov. Kljub temu se zdi, da bi bil lahko meksiletin dober dodatek k antidepresivnemu zdravljenju.^{3,12}

CNB je lahko posledica porušenega učinka živčnih prenašalcev med talamičnimi senzoričnimi povezami z možgansko skorjo in drugimi predeli talamusa.²² Domneva se, da je povečana aktivnosti NMDA receptorskih vezavnih mestih povezana s povečano aktivnostjo nociceptivnih talamičnih jeder pri CNB.³² Ketamin (Tab. 2), nekompetitivni in nizko afinitetni antagonist NMDA naj bi imel koristne učinke pri CNB.³³ V randomizirani, dvojno slepi in navzkrižni raziskavi s placebom in alfentanilom, agonistom opiatnih receptorjev, je intravensko vnešeni ketamin zmanjšal spontano in tudi izzvano bolečino znatno bolje od placeba, vendar ni bil boljši od alfentanila.³⁴ Yamamoto in sod. so v nekontrolirani raziskavi poročali o zmeren delovanju intravensko vnesenega ketamina pri bolnikih s CBMK.³⁵ Pri 11 od 23 bolnikov so opisovali enourno zmanjšanje bolečine za vsaj 40 %. Kontroliranih raziskav o učinkovitosti intravensko vnesenega ketamina pri bolnikih s CBMK ni.

McQuay in sod. so preučevali delovanje peroralno vnesenega dekstrometorfana (nizkoafinitetni NMDA antagonist) pri 9 bolnikih s CBMK in 12 bolnikih z različnimi vrstami nevropatske bolečine.³⁶ Izkazalo se je, da dnevni odmerek 81 mg ni prispeval k večjemu učinku pri nobenem bolniku.

Oslabljen GABA-ergični nadzorni sistem bolečine v zadnjih rogovih hrbtenjače ali v senzorični talamokortikalni osi bi lahko bil pomemben patofiziološki mehanizem CNB.³⁷ Yamamoto in sod. so tudi poročali o kratkotrajnem zmanjšanju bolečine za vsaj 40 % pri 22 od 39 bolnikov s CBMK po intravenskem vnosu tiopentala v odmerkih do 250 mg.³² Peroralno vnešeni amobarbiton pa ni olajšal bolečine pri bolnikih s CNB.³⁸ V študiji, kontrolirani s placebom, so manjši odmerki intravensko vnesenega propofola (Tab. 2), agonista GABA-a receptorjev, zmanjšali spontano in izzvano bolečino pri 14 od 16 bolnikih s CNB (pri 5 od 7 s CBMK). V drugi študiji pa propofol ni bil učinkovit pri 14 bolnikih s CNB.³⁹

Večkrat so preučevali delovanje baklofena na CNB, vendar je študij o njegovem delovanju na CBMK malo. Taira in sod. so poročali, da je bil peroralno vneseni baklofen v odmerkih od 30 do 60 mg na dan neučinkovit pri 5 bolnikih z CBMK.⁴⁰

Razpravljanje

Še danes, skoraj sto let po prvem opisu CNB, je presenetljivo malo znanega o uspešnem farmakološkem zdravljenju CBMK. V ta namen je bilo uporabljeno že veliko različnih zdravil, vendar se niti eno ni izkazalo za popolnoma učinkovito. Randomizirane kontrolirane klinične študije o zdravljenju CBMK so redke, v njih je bilo vključenih le majhno število bolnikov. Algoritem za zdravljenje CBMK naj bi se zgledoval po algoritmu za zdravljenje periferne nevropatske bolečine.

Amitriptilin je bilo prvo peroralno zdravilo, ki se je izkazalo za učinkovito pri bolnikih s CBMK.¹⁰ Za zmerne učinkoviti zdravili sta se izkazala tudi lamotrigin in gabapentin (19, 20). Njun dober varnostni profil omogoča varno uporabo. Amitriptilin, lamotrigin in gabapentin so trenutno zdravila prve izbire pri zdravljenju CBMK. Meksiletin in fenitoin sta pokazala učinkovitost le pri majhnem številu bolnikov.^{1,7,29} Kljub temu velja meksiletin za zdravilo druge izbire pri zdravljenju CBMK. Karbamazepin, ki se pogosto uporablja pri zdravljenju CNB, v raziskavi ni pokazal učinkovitosti. Njegovo uporabnost kot dodatno zdravilo pri CBMK podpirajo le nekateri strokovnjaki.^{10, 16} Intravensko vnešena zdravila (lidokain, propofol in ketamin) so pokazala učinkovitost v raziskavah, kontroliranih s placebom. Zdi se, da imajo potencial za kratkoročno kontrolo CBMK.^{31, 33, 35, 39} Zaradi stranskih učinkov in načina uporabe niso primerni za uporabo.

Rezultati našega pregleda kažejo, da je iskanje boljšega zdravljenja CBMK prednostna naloga. S kliničnega vidika bi se morali osredotočiti na zdravila z bolj ugodnimi varnostnimi profili, kot ga imajo nevromodulacijska zdravila, ki se trenutno uporabljajo v kombinaciji z amitriptilinom. Tako bi v prihodnje lahko testirali učinkovitost selektivnih zaviralcev noradrenalinskega prevzema (SNRI) (duloksetin, venlafaksin), levetiracetama in ostalih novejših antidepresivov in nevromodulacijskih zdravil na CBMK. Poleg tega se moramo zavedati, da se lahko pri zdravljenju CBMK dokaj uspešno poslužujemo nefarmakoloških metod, kot so spodbujanje globokih delov možganov (*deep brain stimulation*), motorične skorje (*motor cortex stimulation*) in vedenjsko-kognitivno zdravljenje. Pri vsakem bolniku moramo ugotoviti, ali ima kako komorbidno stanje, kot sta depresija in nespečnost. Slednja moramo zdraviti, saj bolečino povečajo in jo vzdržujejo.

Zaključki

Amitriptilin, lamotrigin, gabapentin in pregabalin zagotavljajo boljšo učinkovitost in varnost v zdravljenju CBMK kot klasični nevromodulatorji, kot sta karbamazepin in fenitoin. Za slednjega ne obstajajo s placebom kontrolirane študije pri bolnikih s CBMK.

Literatura

1. Tasker R. Pain resulting from central nervous system pathology (central pain). In: Bonica JJ, ed. The management of pain, 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990. p. 264–80.
2. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. Pain 1995; 61: 187–93.

3. Bowsher D, Nurmikko T. Central post-stroke pain. Drug treatment options. *CNS Drugs* 1996; 5: 160–5.
4. Bowsher D. Central pain: clinical and physiological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 62–9.
5. Gonzales GR. Suicide in central pain patients. *Neurology* 1994; 44 Suppl 2: A318.
6. Backonja M. Neuromodulating drugs for the symptomatic treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2004; 8: 212–6.
7. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CPN, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain society. *Pain Res Manage* 2007; 12: 13–21.
8. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 1153–69.
9. Dworkin RH, O'Connor ABO, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, et al. Pharmacological management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–51.
10. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain: a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27–36.
11. Lampl C, Yazdi K, Roßper C. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. *Stroke* 2003; 33: 3030–2.
12. Bowsher D. The management of central post-stroke pain. *Postgrad Med J* 1995; 71: 598–604.
13. Vestergaard K, Andersen G, Jensen TS. Treatment of central post-stroke pain with a selective serotonin reuptake inhibitor. *Eur J Neurol* 1996; 3 Suppl 5: 169.
14. Canavero S, Bonicalzi V, Paolotti R. Reboxetine for central pain: a single-blind prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 238–9.
15. Shimodozono M, Kawahira K, Kamishita T, Ogata A, Tohgo SI, Tanaka N. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Int J Neuroscience* 2002; 112: 1173–81.
16. Gonzales GR. Central pain: diagnosis and treatment strategies. *Neurology* 1995; 45 Suppl 9: S11–S16.
17. Agnew DC, Goldberg VD. A brief trial of phenytoin therapy for thalamic pain. *Bull L A Neurol Soc* 1976; 41: 9–12.
18. Canavero S, Bonicalzi V. Lamotrigine control of central pain. *Pain* 1996; 68: 179–81.
19. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain. A randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184–90.
20. Attal N, Parker F, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of gabapentin on the different components of neuropathic pain syndromes: a pilot study. *Eur Neurol* 1998; 40: 191–200.
21. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389–400.
22. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2008; 136 (1–2): 150–7.
23. Canavero S, Bonicalzi V, Paolotti R. Lack of effect of topiramate for central pain. *Neurology* 2002; 58: 831–2.
24. Takahashi Y, Hashimoto K, Tsuji S. Successful use of zonisamide for central poststroke pain. *J Pain* 2004; 5: 192–4.
25. Attal N, Guirimand F, Brasseur L, Gaude V, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of IV morphine in central pain. *Neurology* 2002; 58: 554–63.
26. Ebert B, Andersen S, Krosgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 2000; 295: 21–4.
27. Rowbotham M, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223–32.
28. Bainton T, Fox M, Bowsher D, Wells C. A double-blind trial of naloxone in central post-stroke pain. *Pain* 1992; 48: 159–62.
29. Awerbuch GI, Sandyk R. Mexiletine for thalamic pain syndrome. *Int J Neurosci* 1990; 55: 129–33.
30. Backonja M, Gombar KA. Response of central pain syndromes of intravenous lidocaine. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 172–8.
31. Attal N, Gaude V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, Bouhassira D. Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology* 2000; 54: 564–74.
32. Lenz FA. The thalamus and central pain syndromes: human and animal studies. In: Casey KL, ed. *Pain and central nervous system disease. The central pain syndromes*. New York: Raven Press; 1991: 171–82.
33. Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann M. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994; 56: 51–7.
34. Eide PK, Stubhaug A, Stenehjem AE. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery* 1995; 37: 1080–87.
35. Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Tsubokawa T. Pharmacological classification of central post-stroke pain: comparison with the results of chronic motor cortex stimulation. *Pain* 1997; 72: 5–12.
36. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Glynn CJ, Jack T, Moore RA, Wiffen PJ. Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomised controlled crossover trial with integral n-of-1 design. *Pain* 1994; 59: 127–33.
37. Canavero S, Bonicalzi V, Castellano G. Two in one: the genesis of central pain. *Pain* 1996; 64: 394–5.
38. Koyama T, Arakawa Y, Shibata M, Mashimo T, Yoshiya I. Effect of barbiturate on central pain: difference between intravenous administration and oral administration. *Clin J Pain* 1998; 14: 86–8.
39. Canavero S, Bonicalzi V, Pagni CA, Castellano G, Merante R, Gentile S. Propofol analgesia in central pain: preliminary clinical observations. *J Neurol* 1995; 242: 561–7.
40. Taira T, Tanikawa T, Kawamura H, Iseki H, Takakura K. Spinal intrathecal baclofen suppresses central pain after a stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 381–2.