



## ..... **Kompendium**

### **Neuropatia wywołana bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego**

Informacja dla lekarzy

Konsultacja merytoryczna:

Prof. dr hab. Lidia Usnarska-Zubkiewicz Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji  
Szpitalu Akademii Medycznej we Wrocławiu

Dr hab. Małgorzata Bilińska Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

**Polineuropatia** jest jednym z objawów niepożądanych, istotnie ograniczającym stosowanie bortezomibu u chorych ze świeżo zdiagnozowanym jak również z nawrotowym/opornym na leczenie szpiczakiem mnogim.

Polineuropatia wywołana tym lekiem należy do grupy neuropatii indukowanych chemioterapią (ang. CINP – chemotherapy-induced neuropathy). Ma charakter toksycznej neuropatii aksonalnej, ze szczególną predylekcją do uszkodzania włókien czuciowych. Dlatego dominującymi objawami są dolegliwości bólowe, których nasilenie może uniemożliwiać kontynuację leczenia.

Określenie „neuropatia” oznacza zaburzenie czynności lub zmianę patologiczną nerwu: jeśli dotyczy w sposób rozlany wielu nerwów obwodowych nosi miano polineuropatii, jeśli wielu nerwów ale w sposób rozsiany to definiowana jest jako wieloogniskowa mnoga neuropatia, natomiast w przypadku zajęcia jednego nerwu – określana jest jako mononeuropatia. Dla neuropatii indukowanej bortezomibem prawidłowo zdefiniowane uszkodzenie nerwów obwodowych jest określane mianem polineuropatii bólowej. Określenie „neuropatia bólowa” wskazuje na ból towarzyszący neuropatii, inaczej ból neuropatyczny. Termin „ból neuropatyczny” odnosi się więc do bólu spowodowanego lub wywołanego pierwotnym uszkodzeniem lub dysfunkcją układu nerwowego.

## Charakterystyka obrazu klinicznego neuropatii indukowanej bortezomibem

1. Dominacja zaburzeń czucia, od których ujawnia się polineuropatia, ze stopniowym narastaniem ich natężenia do objawów bólowych włącznie. Przewaga uszkodzenia włókien cienkich bezmielinowych przewodzących modalności czucia bólu i temperatury ( tzw. czucie powierzchniowe) nad uszkodzeniem włókien mielinowych, przewodzących czucie ułożenia ruchu i wibracji (czucie głębokie).
2. Obecność uszkodzenia włókien ruchowych w niewielkim odsetku pacjentów, zwykle w okresie już rozwiniętych i długotrwale obecnych zaburzeń czucia. Objawy deficytu ruchowego przeważnie nie powodują znacznej dysfunkcji ruchowej.
3. Incydentalne zaburzenia ze strony układu autonomicznego, najczęściej pod postacią hipotonii ortostatycznej, czy zaburzeń naczynioruchowych.

Lokalizacyjnie neuropatia indukowana bortezomibem ma charakter symetryczny, dystalny, ze znacznie większymi zaburzeniami w zakresie stóp, w porównaniu z zajęciem dłoni. Neuropatia szerzy się ksobnie, z utrzymaniem gradientu zaburzeń czucia (największe zmiany są lokalizowane najbardziej obwodowo) rzadko przekraczając granice, jakie stanowią w kończynach dolnych stawy kolanowe, a w górnych – stawy łokciowe. Ten typ lokalizacyjny deficytu neurologicznego, w którym początkowe zmiany stwierdza się w dystalnych odcinkach najdłuższych włókien nerwowych wskazuje, że neuropatia ta należy do grupy tzw. "length-dependent neuropathies", w których pierwotne zmiany w komórce nerwowej są źródłem uszkodzenia w najbardziej dystalnej części włókna nerwowego.

## Deskryptory opisujące ból przewlekły

Przykre, nieprzyjemne doznania jakich doświadcza chory, u którego rozwinął się zespół bólu neuropatycznego można podzielić na dwie grupy, w zależności od metody wywołania odczucia:

### 1. Odczucia wywołane spontanicznie

#### lub pod wpływem bodźca:

- a/ parestezje – nieprawidłowe odczucia jak np. mrowienia, drętwienia
- b/ dyzestezje – nieprawidłowe odczucia jak wyżej, ale oceniane jako doznania wyraźnie nieprzyjemne, przykre, bolesne (np. palące dyzestezje)
- c/ zaburzenia termiczne – nieprawidłowa interpretacja bodźców temperaturowych

### 2. Odczucia wywołane pod wpływem bodźca:

- a/ analgeza – brak doznań bólowych, w odpowiedzi na bodziec, który fizjologicznie wywołuje ból
- b/ hiperalgeza – nadmierne silne odczucie bólu, w reakcji na bodziec bólowy
- c/ hipestezja – osłabione odczuwanie bodźca dotykowego
- d/ hiperestezja – nadmierne odczuwanie bodźca dotykowego
- e/ hiperpatia – nadmierna, bolesna odpowiedź na powtarzający się bodziec
- f/ allodynia – ból w odpowiedzi na bodziec niebolesny (np. allodynia mechaniczna, tj. ból w odpowiedzi na bodziec dotykowy)

Wymienione powyżej deskryptory występują w różnych konstelacjach u indywidualnych chorych z bólem neuropatycznym, a ich obecność wymaga starannego badania podmiotowego i przedmiotowego.



## Patomechanizmy rozwoju neuropatii indukowanej bortezomibem

Przyczyna rozwoju neuropatii nie jest znana. Jedna z hipotez zakłada uszkodzenie przez lek mitochondriów i siateczki śródplazmatycznej w komórkach satelitarnych zwojów korzeni tylnych i komórek Schwanna nerwów obwodowych, z następową dysregulacją homeostazy  $\text{Ca}^{+2}$ . Pod uwagę bierze się również dysregulację neurotrofin. Wykazano bowiem, że hamowanie jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa\text{B}$  przez bortezomib, blokuje transkrypcję czynników wzrostu niezbędnych dla przeżycia neuronów. Zwraca się również uwagę na możliwość rozwoju neuropatii indukowanej bortezomibem w wyniku zaburzeń autoimmunologiczno-zapalnych, co jest podkreślane szczególnie w rozwoju nielicznej grupy neuropatii wywołanej bortezomibem, o obrazie klinicznym poliradikuloneuropatii.

## Rozpoznanie i częstość neuropatii indukowanej bortezomibem u chorych na szpiczaka mnogiego



Uszkodzenie nerwów obwodowych w naturalnym przebiegu szpiczaka mnogiego, w odróżnieniu od radikulopatii, nie należy do często opisywanych zespołów uszkodzenia układu nerwowego i nie przekracza 10% w badaniach nowo zdiagnozowanych chorych. Polineuropatia ma charakter łagodny, klinicznie demonstruje się w postaci czuciowo-ruchowej o przewadze zmian aksonalnych. Do rozpoznania toksycznej neuropatii wywołanej bortezomibem niezbędne jest jej wystąpienie lub nasilenie już istniejących objawów neuropatii w związku ze stosowanym leczeniem.

Polineuropatia po leczeniu bortezomibem ma najczęściej charakter toksycznej neuropatii czuciowej. W związku z tym jej ocenę przeprowadza się przy użyciu kryteriów tzw. czuciowej neuropatii toksycznej (ang. Sensory National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria – sNCI-CTC v. 3.0). Ważnymi kryteriami w ocenie zaawansowania jest związek zaburzeń czucia z funkcjonowaniem i aktywnością dnia codziennego.

Skala ciężkości toksycznej neuropatii czuciowej (sNCI-CTC v. 3.0.):

**stopień 0** – brak dolegliwości

**stopień 1** – bezobjawowe zniesienie odruchów lub parestezje (włączając mrowienia), nie upośledzające funkcji

**stopień 2** – zaburzenia czucia lub parestezje, upośledzające funkcje bez wpływu na aktywność dnia codziennego

**stopień 3** – zaburzenia czucia lub parestezje zmieniające aktywność dnia codziennego

**stopień 4** – trwałe upośledzenie funkcjonowania

**stopień 5** – śmierć

Ocenę dysfunkcji motorycznej przeprowadza się w oparciu o skalę zdefiniowaną dla kryteriów zajęcia włókien ruchowych nerwów obwodowych.

W celu lepszego monitorowania polineuropatii podczas leczenia bortezomibem wydaje się niezbędne wykorzystywanie innych skal oceny funkcjonowania pacjentów. Taką skalą samooceny jest kwestionariusz FACT/GOG-Ntx subscale. Jest to kwestionariusz wypełniany przez pacjentów, składający się z dwóch części: 27 pytań odnoszących się do jakości życia (FACT-G) i 11 pytań specyficznie odnoszących się do odczuć pacjenta związanych z ewentualną toksycznością stosowanego leku. Każda odpowiedź oceniana jest w skali 5-stopniowej. Rozwiązując kwestionariusz, pacjent musi przypisać wartość liczbową (od 0 do 5) własnym odpowiedziom lub swojemu stosunkowi do przedstawionych stwierdzeń. Kwestionariusz FACT/GOG-Ntx jest wykorzystywany w wielu badaniach klinicznych oceniających CIPN po bortezomibie u chorych na szpiczaka mnogiego, wykazując związek wysokiej punktacji, w tym kwestionariuszu przed przystąpieniem do terapii bortezomibem z rozwojem polineuropatii w trakcie leczenia. Wydaje się więc słuszne zarekomendowanie jego stosowania u wszystkich chorych poddanych chemioterapii, po autoryzowaniu polskiej wersji językowej kwestionariusza.

Łączna ocena częstości neuropatii w dwóch badaniach fazy II, u chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim, tj. badaniu „SUMMIT” i „CREST” wyniosła 35%. Stopień nasilenia objawów dysfunkcji nerwów obwodowych oceniany w skali sNCI-CTC v.2.0. i odsetek chorych, wykazujących neuropatię po bortezomibie różnił się w zależności od dawki (1vs. 1,3 mg/m<sup>2</sup>). W grupie leczonych dawką niższą neuropatia wystąpiła u 21% leczonych, natomiast w grupie z dawką wyższą odsetek chorych wynosił 37%. Wśród chorych z niższą dawką neuropatię z 2° i 3° wg sNCI-CTC notowano rzadziej, tj. w 33% a u chorych leczonych dawką wyższą – u 81%.

W badaniu APEX, do którego włączono pacjentów z opornym /nawrotowym szpiczakiem i wyjściowo neuropatią w skali sNCI-CTC v.2.0. nie przekraczającą 1°, dawka bortezomibu wynosiła 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Neuropatię po bortezomibie rozpoznano u 37% chorych, w tym u 27% ≥2°, u 9% ≥3°, a u mniej niż 1% badanych ≥4°.

U chorych ze świeżo rozpoznanym szpiczakiem, neuropatia po leczeniu bortezomibem występuje w odsetku zbliżonym do chorych opornych. Richardson i wsp. przedstawili w 2009 r. wyniki badań nad częstością indukowanej bortezomibem neuropatii w grupie chorych ze świeżym rozpoznaniem, leczonych w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Przed przystąpieniem do terapii neuropatię stwierdzono u 20% pacjentów (w 1° u 18%, a w 2° u 2 %). Po zakończonym leczeniu neuropatia została potwierdzona aż u 64% leczonych, przy czym w stopniu 1 wystąpiła u 36%, 2° u 25% a w 3° u 3% badanych.

### **Związek czasu trwania leczenia bortezomibem z wystąpieniem klinicznie jawnej neuropatii**

Polineuropatia indukowana bortezomibem może ujawnić się w każdym okresie stosowania terapii, najczęściej jednak jej początek przypada na 5 cykl leczenia, tj. przy dawce skumulowanej wynoszącej 30 mg/m<sup>2</sup>. Ryzyko rozwoju neuropatii, w tym o ciężkim przebiegu, tj. ≥3° wg skali sNCI-CTC nieznacznie wzrasta do cyku 8, po czym utrzymuje się na względnie stałym poziomie. Wynika z tego, że ryzyko wystąpienia neuropatii nie jest wprost proporcjonalne do dawki całkowitej, a wartość 30 mg/m<sup>2</sup> jest dawką progową dla rozwoju uszkodzenia nerwów obwodowych.

### **Odwracalność neuropatii indukowanej bortezomibem**

W odróżnieniu od neuropatii talidomidowej, neuropatia indukowana bortezomibem jest w dużym odsetku przypadków odwracalna w wyniku modyfikacji leczenia. Schemat postępowania zależy od stopnia nasilenia neuropatii.



**Tab. 1 Modyfikacja leczenia bortezomibem chorych na szpiczaka mnogiego w zależności od stopnia nasilenia polineuropatii czuciowego wg skali sNCI-CTC.**

| Skala sNCI-CTC                                                                                           | Dawkowanie bortezomibu                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1° - parestezie, zniesienie odruchów skokowych, bez zaburzeń funkcji i bólu                              | Bez zmian dawkowania leku                                                                                                                |
| 1° z towarzyszącym zespołem bólowym lub 2° (zaburzenia funkcji bez wpływu na aktywność dnia codziennego) | Redukcja dawki do 1 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                    |
| 2° z towarzyszącym zespołem bólowym lub 3° (wpływ na aktywność dnia codziennego)                         | Wstrzymanie leczenia do czasu ustąpienia objawów neurotoksyczności z następowym włączeniem leku w dawce 0,7 mg/m <sup>2</sup> 1x/tydzień |
| 4° (trwałe objawy dysfunkcji nerwów czuciowych)                                                          | Stałe odstawienie bortezomibu                                                                                                            |

## Leczenie bólu neuropatycznego

W każdym przypadku rozpoznania zespołu bólu neuropatycznego wskazane jest włączenie terapii przeciwbólowej. Większość badań nad skutecznością leczenia farmakologicznego opiera się na wynikach randomizowanych, prowadzonych z podwójnie ślepą próbą w posttherpetycznej neuralgii i bolesnej neuropatii cukrzycowej. Przedstawione poniżej grupy leków stosowane jako leki pierwszego rzutu w bólu neuropatycznym są rekomendowane przez Amerykańskie i Europejskie Towarzystwa Neurologiczne. Decyzja o wyborze określonego preparatu powinna być poprzedzona wnikliwą analizą stanu zdrowia, w tym towarzyszących schorzeń, ze szczególnym uwzględnieniem p/wskazań do włączenia danego leku i możliwych interakcji pomiędzy lekami. W trakcie stosowania leczenia przeciwbólowego ze szczególną uwagą należy kontrolować działania niepożądane. Dawkowanie wymienionych poniżej leków należy rozpoczynać od dawek niskich, następnie stopniowo zwiększać dawkę aż do ustąpienia bólu lub objawów nietolerancji, pamiętając o nieprzekraczaniu dawek maksymalnych. Czas trwania terapii jest różny, po osiągnięciu plateau skuteczną dawkę można utrzymywać przez 4-6 tygodni a następnie stopniowo ją obniżać.

### 1. Agoniści $\alpha 2\delta$ podjednostek kanałów wapniowych

**Gabapentyna** – leczenie rozpoczynać od 100 do 300 mg na noc lub 100-300 mg 3 x dz., następnie co 7 dni zwiększać każdą pojedynczą dawkę o 200 do 300 mg. Maksymalna dawka dobową 3600 mg (3 x 1200 mg). W większości pożądanego efektu p/bólowy ujawnia się przy dawce 2400 mg/dobę. Lek ze względu na krótki okres półtrwania musi być podawany 3 x dz.

**Pregabalina** – leczenie rozpoczynać od 50 mg 3 x dz. lub 75 mg 2 x dz., po 7 dniach zwiększyć dawkę do 300 mg/dobę, w razie braku efektu po następnych 7 dniach o 150 mg/dobę. Maksymalna dawka dobową 600 mg (200 mg 3 x dz. lub 300 mg 2 x dz.)

Oba w/w leki są lekami przeciwpadaczkowymi o silnym działaniu przeciwbólowym. Przed ich włączeniem bezwzględnie należy skontrolować funkcje nerek (klirens kreatyniny) i odpowiednio do klirensu modyfikować dawkowanie. Najczęstsze objawy niepożądane to zawroty głowy, splatanie, suchość jamy ustnej, zwiększenie masy ciała, obrzęki obwodowe.

## **2. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny**

**Duloksetyna** – dawka początkowa 30 mg 1 x dobę, po 7 dniach 60 mg/dobę, co stanowi dawkę maksymalną

**Wenlafaksyna** – dawka początkowa 37,5 mg 1 lub 2 x dz., następnie zwiększać dawkę o 75 mg co 7 dni, dawka maksymalna 225 mg/dobę

Najczęstsze objawy uboczne to senność, zawroty głowy, nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej i brak apetytu. Po wenlafaksynie obserwowano zmiany z zapisie EKG.

## **3. Trójpierścieniowe leki p/depresyjne (TCA)**

**Nortryptylina** – dawka początkowa 25 mg na noc, następnie zwiększać dawkę o 25 mg co 7 dni, dawka maksymalna 100 mg

**Amitryptylina** – j.w.

TCA, zwłaszcza amitryptylina są od wielu lat stosowane z dobrym efektem w zwalczaniu bólu, a obecnie amitryptylina w dawce 30-75 mg/dobę jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w napięciowym bólu głowy. Jednak ze względu na możliwość ich kardiotoksycznego działania, zwłaszcza u ludzi starszych, jakimi są w większości pacjenci z rozpoznaniem szpiczaka, stosowanie TCA wymaga szczególnej ostrożności. Inne objawy niepożądane podczas terapii TCA to zaparcia, zaburzenia mikcji, diplopia, sedacja i hipotonia ortostatyczna.

## **4. 5% lidokaina stosowana powierzchniowo (w plastrach)**

Maksymalnie 3 plastry dziennie utrzymywane na skórze do 12 godzin, ilości plastrów nie zwiększa się podczas 3 tygodniowego leczenia. Ten sposób aplikacji leku zmniejsza ryzyko systemowej absorpcji.

## **5. Opioidy**

Są obecnie lekami drugiego rzutu w terapii bólu neuropatycznego. Wśród nich jednym z najczęściej stosowanych jest tramadol. Mechanizm działania analgetycznego obejmuje agonistyczne działanie na receptory  $\mu$  oraz hamowanie zwrotnego wychwyty noradrenaliny i serotoniny. W odróżnieniu od typowych opioidów, tramadol charakteryzuje się niskim potencjałem wywołania lekozależności i rozwoju tolerancji. Na receptory  $\mu$  działa słabiej w porównaniu z kodeiną i morfiną. Do najczęściej pojawiających się objawów ubocznych należą nudności, senność, zawroty głowy i zaparcia. Jednoczesne podanie leku z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny, a także z selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny może prowadzić do rozwoju zespołu serotoninowego. Łączenie tramadolu z neuroleptykami lub lekami antydepresyjnymi obniża próg pobudliwości drgawkowej. Leczenie tramadolem rozpoczyna się od niskich dawek,

tj. 50 mg 1 do 2 x /dobę. Następnie zwiększa się dawkę stopniowo o 50 mg na dawkę co 3-7 dni (w zależności od tolerancji). Maksymalna dawka to 400 mg/dobę (4 x 100 mg). U ludzi starszych, powyżej 75 r.ż., chorych z niewydolnością wątroby i/lub nerek maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 300 mg/dobę.



#### Referencje:

1. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *NEJM*. 2003; 348: 2609-2617.
2. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol*. 2004; 127:165-172.
3. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3113-3120.
4. Badros A, Goloubeva O, Dalal JS et al. neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: A single-center experience and review of the literature. *Cancer*. 2007; 110:1042-1048.
5. Walter-Croneck A, Dmoszyńska A, Skotnicki A i wsp. Skuteczność i bezpieczeństwo bortezomibu w leczeniu opornego/ nawrotowego szpiczaka plazmocytoowego – doświadczenia Polskiej Grupy Szpiczakowej. *Acta Haematol. Pol.* 2006; 37, suppl. 1: 125-134.
6. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of dose-modification guideline. *Br J Haematol*. 2009; 144: 895-903.
7. Badros A, Goloubeva O, Dala JS. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer*. 2007; 110: 1042-1048.
8. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *NEJM*. 2008; 359: 906-916.
9. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 479-494.
10. Gidal B, Billington R. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care*. 2006; 12: S269-S278.
11. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol*. 2003; 60: 1524-1534.
12. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*. 1996; 68: 217-227.
13. Butera JA. Miniperspectives: recent approaches in the treatment of neuropathic pain. *J Med Chem*. 2007; 11:2543-2546.
14. Umaphathi T, Chaudhry V. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18:574-580.

15. Stillman M, Cata J. Treatment in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Current Pain and Headache*. 2006; 10: 279-287.
16. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trials. *Pain*. 2004; 110: 628-638.
17. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin in the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA*. 1998; 280: 1831-1836.
18. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trials. *Pain*. 1999; 83: 85-90.
19. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP et al. Pregabalin for the treatment of posherpetic neuralgia. a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2003; 60: 1274-1283.
20. Rose MA, Kam PC. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia*. 2002; 57: 451-462.
21. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain*. 2005; 115: 254-263.
22. Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, Rodriguez-Rivera JG, Gonzalez-Barranco J, Lozano-Castaneda O. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy: a double blind cross over study. *Pain*. 1985; 23: 395-400.
23. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol*. 2006; 6: 108-113.
24. Watson CPN, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology*. 1998; 51: 1166-1171.
25. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, Xu JY, Simmons MRA. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine inhibitor in persistent pain models in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 311: 576-584.
26. Westanmo AD, Gayken J, Haight R. Duloxetine: a balanced and selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2005; 62: 2481-2490.
27. Raffa RB, Friderichs F, Reimann W, Shank RB, Codd EE, Vaught JL. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 260: 275-285.
28. 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: 1842-1846.
29. Rowbotham MC, GoliV, Kunz NR et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind placebo-controlled study. *Pain*. 2004; 110: 697-706
30. Davies PS, Galer BS. Review of lidokaine patch 5% studies in the treatment of post herpetic neuralgia. *Drugs*. 2004; 64: 937-947.
31. Ray WA, Meredith S, Thapa PB et al. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75: 234-241.



Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

02-135 Warszawa, ul. Łżecka 24

tel. +48 22 237 60 00

fax +48 22 237 60 31

[www.janssen-cilag.pl](http://www.janssen-cilag.pl)

