

Sławomir Pilip, Maria Barańska-Gieruszczak

Próby zastosowania nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu bólu

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

Streszczenie

Autorzy przedstawiają dotychczasowe próby zastosowania nowych leków przeciwpadaczkowych w leczeniu bólu.

Summary

The authors review experimental and clinical trials of using new antiepileptic drugs in the treatment of pain.

Odkrycie i wprowadzenie do lecznictwa nowych leków przeciwpadaczkowych stanowi duży postęp w dziedzinie epileptologii, zwłaszcza leczenia padaczki odpornej na stosowane klasyczne leki przeciwpadaczkowe: karbamazepinę, fenytoinę, fenobarbital, etosuksymid czy kwas walproinowy. Leki przeciwpadaczkowe nowej generacji, do których zaliczyć można między innymi okskarbazepinę, lamotryginę, gabapentynę, wigabatrynę, tiagabinę i topiramát, nie spełniają wprawdzie wymagań leku idealnego, ale ich zastosowanie w znacznym stopniu przyczyniło się do poprawy jakości życia chorych na padaczkę. Stosowane najczęściej jako leki dodane, ale i również w monoterapii powodują ustąpienie lub zmniejszenie liczby napadów i działań niepożądanych u znacznego odsetka pacjentów. Istnieje wiele publikacji o charakterze zarówno prac badawczych jak i przeglądowych, których autorzy szczegółowo opisują mechanizmy działania farmakologicznego oraz zastosowanie kliniczne wspomnianych leków w padaczce (10).

Leki przeciwpadaczkowe nowej generacji zostały zarejestrowane w Polsce do leczenia padaczki, a każdy z preparatów znajduje szczególne wskazania w określonych typach napadów. Jednak poznane różnorodne właściwości farmakologiczne poszczególnych leków pozwalają przypuszczać, że mogłyby one znaleźć zastosowanie również w terapii niektórych innych, niż padaczka chorób. Dotychczas przeprowadzone badania doświadczalne i próby kliniczne wskazują na możliwość takiego zastosowania. Znane są próby użycia gabapentyny, topiramatu, lamotryginy i tiagabiny w zapobieganiu i leczeniu bólu, gabapentyny w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego czy okskarbazepiny, lamotryginy i topiramatu w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej (7).

Na pierwszy plan wysuwa się jednak działanie przeciwbólowe nowych leków przeciwpadaczkowych, zwłaszcza ich aktywność w zapobieganiu i zwalczaniu bólu neuropatycznego. Fakt ten wynikać może z istniejących podobieństw pomiędzy molekularnymi oraz komórkowymi mechanizmami padaczki i bólu neuropatycznego. Pamiętać należy jednak, że skuteczność przeciwdrgawkowego działania leków nie musi korelować z ich działaniem przeciwbólowym. Mechanizm bólu neuropatycznego nie został do końca poznany. Uważa się, że w jego powstawaniu bierze udział pobudzenie neuronu obwodowego jak i ośrodkowego. W neuronach obwodowych oraz zwojach grzbietowych nerwów rdzeniowych dochodzi do spontanicznych lub wywołanych różnymi bodźcami wyładowań ektopowych. Stymulacja obwodowa bodźcami np. mechanicznymi, termicznymi czy chemicznymi może mieć charakter allodynii lub hiperalgezji. Konsekwencją wyładowań ektopowych jest zwiększenie uwalniania kwasu glutaminowego w komórkach rdzenia kręgowego, aktywacja receptorów NMDA (prawdopodobnie również AMPA/kainowych) w rejonie pobudzenia i aktywacja neuronu centralnego. W generowaniu bólu neuropatycznego biorą udział kanały jonowe, w szczególności sodowe i wapniowe. Kanały sodowe grają dużą rolę w powstawaniu ektopowych wyładowań neuronalnych. Przepuszczalność kanałów wapniowych, szczególnie zależnych od napięcia, warunkuje różne procesy wewnątrzkomórkowe, m. in. uwalnianie kwasu glutaminowego, którego obecność związana jest z powstawaniem bólu (3).

W świetle obecnie posiadanej wiedzy wydaje się, że najszersze zastosowanie w leczeniu różnych zespołów bólowych mogłaby znaleźć gabapentyna. Mechanizm jej działania polega na zmianie stężenia aminokwasów w komórkach nerwowych i w konsekwencji regulacji stężenia zarówno przekaźników pobudzających jak i hamujących. Blokują one także podjednostkę $\alpha 2\beta$ kanałów wapniowych zależnych od napięcia, nie łączy się natomiast bezpośrednio z żadnym z receptorów GABA ani dla aminokwasów pobudzających (11). Trudno jest określić, czy działanie przeciwbólowe gabapentyny wiąże się raczej z nasileniem przekaźnictwa GABAergicznego (hamującego), czy hamowaniem przekaźnictwa pobudzającego. Wydaje się, że rola GABA nie jest w tym przypadku zbyt duża, ponieważ w badaniach eksperymentalnych wykazano, że antagoniści GABA nie zmieniali efektu przeciwbólowego leku (4). Wieloośrodkowe, trwające 8 tygodni badania z podwójnie ślepą próbą przeprowadzone przez Backnoja i wsp. w 1998 roku u 165 pacjentów wskazują na znaczną skuteczność przeciwbólową gabapentyny u chorych z obwodową neuropatią cukrzycową. Większość pacjentów włączonych do badania miało cukrzycę typu 2, a ból dotyczył stopy lub podudzia. Okres leczenia (placebo lub gabapentyna) składał się z 4-tygodniowego okresu stopniowego zwiększania dawki z 900 mg/dobę (dawka wyjściowa) do 3600 mg/dobę w 3 dawkach podzielonych. W kolejnych 4 tygodniach stosowano ustaloną dawkę – najwyższą tolerowaną przez chorego. U 60% pacjentów przyjmujących gabapentynę uzyskano znaczne zmniejszenie bólu w porównaniu z 33% z grupy placebo. Większość działań niepożądanych (najczęściej zawroty i bóle głowy, senność, biegunka, nudności, dezorientacja) miało łagodne bądź umiarkowane

natężenie. Inne wieloośrodkowe badanie przeprowadzone u 229 zrandomizowanych pacjentów wskazuje na skuteczność przeciwbólową gabapentyny w dawkach 900 do 3600 mg/dobę w leczeniu neuralgii po przebyciu półpaśca (22). U 43,2% chorych leczonych stwierdzono znaczne lub umiarkowane zmniejszenie nasilenia bólu w porównaniu do 12,1% chorych otrzymujących placebo. Opisano przypadek 77-letniej kobiety, która cierpiała z powodu silnego nerwobólu po przebyciu półpaśca, który nie ustępował po podaniu leków przeciwbólowych – morfiny, oksykodonu, bupiwakainy, fentanylu, dezipraminy i meksyletyny). W 10 dniu leczenia pacjentka otrzymała 900 mg/dobę gabapentyny i po 3 dniach leczenia zauważyła znaczne zmniejszenie bólu (25). Efekt przeciwbólowy gabapentyny osiągnięto u 55-letniej pacjentki z rozpoznanym rakiem sutka, z przerzutami do rdzenia, u której rozwinęła się przewlekła postępująca mielopatia po radioterapii. Ból wystąpił po podaniu chorej radioterapii standardowej, która zwykle nie powoduje takiego powikłania. Siedem miesięcy później dołączyły się parestezje oraz niedowład spastyczny kończyn dolnych. Pomimo podawania wielu różnych leków przeciwbólowych z opiatami włącznie nie udało się doprowadzić do ustąpienia bólu, albo występowały nasilone objawy niepożądane. Jedynie podawanie baklofenu przynosiło pacjentce ulgę. Późniejsza terapia gabapentyną przyniosła długotrwałą i wyraźną poprawę (8). W 1997 roku, w przeglądzie dotyczącym farmakoterapii bólów neuropatycznych kończyn górnych Mackin określił gabapentynę jako jeden z „prototypowych, nowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym”. U około połowy z badanych 40 pacjentów uzyskano częściowe złagodzenie objawów bolesnej polineuropatii oraz zespołów CRPS (complex regional pain syndrom czyli złożone zlokalizowane zespoły bólowe). Autor zaleca rozpoczynanie leczenia od małych dawek leku oraz powolne zwiększanie jej do 900–1200 mg/dobę w trzech dawkach podzielonych. Jeżeli chorzy podają brak poprawy, prawdopodobieństwo uzyskania skuteczności przy dalszym zwiększaniu dawki jest minimalne. Natomiast pacjenci, którzy zaobserwowali zmniejszenie dolegliwości bólowych przy dawce 900–1200 mg/dobę mogą odnieść korzyści przy dalszym zwiększeniu dawki do 3 g/dobę (16). Powyższe spostrzeżenie dotyczące dawkowania gabapentyny potwierdzają badania De Jonga z 1996 roku, który przyjmuje dawkę 2400 mg/dobę jako maksymalną w leczeniu ambulatoryjnym pacjentów z bólem (w przypadku padaczki dawka ta wynosi 4800 mg/dobę). Potwierdza to jeszcze raz wspomniany na początku artykułu brak korelacji pomiędzy dawką leku przeciwpadaczkową i przeciwbólową. Natomiast najczęściej występujące działania niepożądane gabapentyny tj. zawroty głowy, senność, zmęczenie, nudności lub wymioty, które oczywiście ujawnić się mogą w dawce indywidualnej dla każdego chorego, należą również do najczęściej występujących wśród pacjentów z padaczką. Schachter i Carrazana opisali 9 pacjentów w wieku 31–83 lata, którzy byli leczeni gabapentyną z powodu opornego na inne leki bólu twarzy. U podstawy tych dolegliwości leżały zmiany morfologiczne tj. guz przysadki, oponiak, prawostronny niedowład Bella i nerwiak nerwu VIII. Pozostałych pięciu pacjentów miało następujące zaburzenia związane z bólem: nerwoból nerwu

V – 2 chorych, stwardnienie rozsiane – 1 pacjent, ból prawdopodobnie na tle naczyniowym – 1 pacjent i ból o nieustalonej etiologii – 1 pacjent. U każdego ze wspomnianych chorych ból zmniejszył się przy stosowaniu gabapentyny w dawkach 900–1800 mg/dobę przez 3–12 miesięcy. Autorzy spekulują, że gabapentyna zwiększa wydzielanie GABA i zmniejsza stężenie glutaminianu w jądrze nerwu trójdzielnego, co zmniejsza nasilenie bodźców bólowych przechodzących z jądra nerwu trójdzielnego oraz ze wzgórza do kory. Opisano 3 pacjentów z polineuropatią czuciową w przebiegu AIDS (20). Pierwszy pacjent, 53-letni mężczyzna, skarżył się na silne pieczenie w stopach wynikające z leczenia stawudyną, które nie ustąpiło pomimo zmniejszenia dawki stawudyny, a potem całkowitego przerwania leczenia. Leki przeciwbólowe takie jak amitryptylina, paracetamol i kodeina były nieskuteczne. Po stopniowym wprowadzeniu przez kilka dni dawki gabapentyny 900 mg/dobę, ból całkowicie ustąpił. Podobnie u dwóch kolejnych HIV dodatnich chorych, 31-letniego mężczyzny z mięsakiem Kaposiego oraz 45-letniego mężczyzny z pieczeniem stóp i podudzi uzyskano znaczny kliniczny efekt analgetyczny gabapentyny we wspomnianej dawce przy braku skuteczności innych leków z karbamazepiną łącznie. Gabapentyna może być skuteczna w leczeniu bólu o pochodzeniu ośrodkowym, który jest oporny na podanie karbamazepiny. Donosi o tym Schachter i Sauter, podając między innymi przykład 82-letniej kobiety, która po przebytych udarze mózgu odczuwała ból w lewym oczodole oraz w okolicach szczęki. Chora nie odczuła poprawy po leczeniu amitryptyliną, nortryptyliną, karbamazepiną, oksykodonem ani baklofenem, natomiast całkowite ustąpienie bólu uzyskano po podaniu 1800 mg/dobę gabapentyny. Znane są również doniesienia mówiące o skuteczności gabapentyny w profilaktycznym leczeniu przewlekłej migreny (17). Badaniem objęto 17 pacjentów, którzy nie zgłaszali poprawy po tradycyjnym leczeniu przeciwmigrenowym. Dawkę leku zwiększano stopniowo począwszy od 400 do 1200 mg/dobę w ciągu jednego miesiąca. Pacjenci zgłaszali zmniejszenie nasilenia bólu lub zmniejszenie częstości napadów migreny. Trzeba jednak zauważyć, że większość, spośród badanych chorych przyjmowało jednocześnie inne, nieopiatowe leki przeciwbólowe. Gabapentyna może być również skuteczna w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego (28) (do 2400 mg/dobę). W przypadku neuralgii nerwu V u niektórych pacjentów podawano lek częściej niż 3 razy na dobę, w zależności od stanu klinicznego z dobrym efektem terapeutycznym, bez znacznej potencjalizacji działań niepożądanych. Podsumowując, obecny stan wiedzy na temat przeciwbólowego działania gabapentyny pokazano w tabeli 1 za Nessem i wsp. Jest to retrospektywny przegląd 350 pacjentów, którzy otrzymali gabapentynę.

Właściwości przeciwbólowe pozostałych nowych leków przeciwpadaczkowych zostały nieco mniej poznane i opisane, jak w przypadku gabapentyny. Jednak posiadane już w chwili obecnej dane pozwalają mieć również nadzieje na skuteczność analgetyczną tych leków.

Dotyczy to zwłaszcza topiramatu, którego mechanizm farmakologicznego działania jest wielokierunkowy i polega na blokowaniu kanałów sodowych (30),

Tabela 1. Skuteczność przeciwbólowa gabapentyny (za Ness i wsp. 1998).
Skuteczność dobra <6 miesięcy), długotrwałe dobra >6 miesięcy)

| Rozpoznanie | Z patologią układu nerwowego | Bez patologii układu nerwowego | Liczba pacjentów | | |
|--|------------------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
| | | | Skuteczność dobra | Skuteczność długotrwałe dobra | Brak skuteczności |
| Zespół po laminectomii | | | | | |
| ze zmianami neurologicznymi | X | | 27 | 16 | 5 |
| bez zmian neurologicznych | | X | 14 | 4 | 14 |
| Neuropatia | X | | 22 | 16 | 4 |
| Nerwoból | | | | | |
| trójdzielny i po pódpaściu | X | | 10 | 9 | 1 |
| Inny | X | | 32 | 22 | 2 |
| Nerwiak | X | | 17 | 16 | 1 |
| Zespoły bólów złożonych | X | | 7 | 3 | 0 |
| Urazy rdzenia kręgowego/SM | X | | 6 | 3 | 5 |
| Bóle głowy | | | | | |
| z odchyleniami neurologicznymi | | X | 11 | 7 | 2 |
| bez odchyień neurologicznych | | X | 9 | 1 | 6 |
| Ból mięśniowy, kostno-stawowy, trzewny | | X | 34 | 11 | 31 |

wzmaganii przekaźnictwa GABAergicznego poprzez zwiększenie przepływu jonów chlorkowych w kompleksie receptora GABA_A (31), hamowaniu aktywności receptorów pobudzających nie-NMDA (AMPA/kainowych) (12) oraz zahamowaniu aktywności niektórych izoenzymów anhidrazy węglanowej (26). Badania doświadczalne pokazują skuteczność topiramatu w modelu bólu neuropatycznego typu allodynii u szczurów (2). Przeprowadzono jednoosrodkowe badanie kliniczne trwające 14 tygodni z podwójnie ślepą próbą na chorych z cukrzycą typu 1 lub 2, z objawami neuropatii cukrzycowej, w sumie 27 pacjentów, z których 18 otrzymywało topiramate w dawkach wzrastających stopniowo od 25 mg/dobę do dawki 800 mg/dobę lub dawki maksymalnej, tolerowanej przez chorego i 9 otrzymywało placebo. Wyniki badania wskazują na znaczne zmniejszenie bólu u pacjentów leczonych topiramatem w porównaniu do grupy placebo ($p < 0,01$). U przeszło 85% pacjentów nie zaobserwowano przy tym żadnych istotnych działań niepożądanych (13). Znanych jest kilku chorych cierpiących z powodu różnych przewlekłych zespołów bólowych,

u których zastosowanie topiramatu jako leku dodanego przyniosło znaczną ulgę (21). U 35-letniej kobiety cierpiącej z powodu bardzo silnego zespołu bólowego typu CRPS po urazie ramienia, u której ból utrzymywał się przez około 18 miesięcy i nie poddawał się leczeniu m. in. niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, oksykodonem oraz karbamazepiną i gabapentyną uzyskano zmniejszenie bólu o około 40% przy zastosowaniu w terapii skojarzonej metadonu z fluoksetyną i znaczne (około 70%) zmniejszenie bólu gdy zastosowano topiramat z fluoksetyną. U 29-letniej kobiety po przebytym urazie i w konsekwencji uszkodzeniu splotu barkowego prawego, cierpiącej od 7 lat z powodu parzącego bólu prawego ramienia i ręki zaobserwowano znaczny efekt analgetyczny terapii skojarzonej morfiny plus topiramat w dawce 125 mg/dobę, przy braku skuteczności innych leków z gabapentyną włącznie. Efekt przeciwbólowy samej morfiny występował w dużych dawkach, których pacjentka nie tolerowała ze względu na rozwój działań niepożądanych. Zaobserwowano też skuteczność przeciwbólową topiramatu w skojarzeniu z baklofenem w leczeniu odpornej na leki przeciwbólowe neuralgii po przebyciu półpaśca u 72-letniej kobiety. Pomimo że opisane przypadki to tylko pojedyncze doniesienia nie potwierdzone dużymi badaniami klinicznymi, można mieć nadzieję, że topiramat może okazać się lekiem skutecznym w terapii bólu przy braku efektu gabapentyny. Wyniki badania jednoosrodkowego przeprowadzonego z podwójnie ślepą próbą u randomizowanych 30 chorych przedstawione w 1999 roku na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Leczenia Bólu przez Keitha i wsp. wskazują na skuteczność monoterapii topiramatem w dawce do 200 mg/dobę w zapobieganiu migrenowym bólom głowy. U znacznej części pacjentów otrzymujących topiramat zaobserwowano zmniejszenie ilości napadów migreny o ponad 50% w porównaniu z grupą placebo ($p < 0,05$). Do najczęściej występujących działań niepożądanych w grupie chorych przyjmujących topiramat należały parestezje, biegunka, senność, suchość śluzówek i rozkojarzenie. Znane są również doniesienia o dobrym efekcie analgetycznym topiramatu w klasterowych bólach głowy (29).

Znacznie mniej danych dotyczących działania przeciwbólowego znaleźć można dla lamotryginy i tiagabiny. Lamotrygina blokuje kanały sodowe i prawdopodobnie niektóre podtypy kanałów wapniowych zależnych od napięcia (18). Blokowanie kanałów sodowych powoduje w konsekwencji zmniejszenie przepływności glutaminergicznego. Ponadto lamotrygina na poziomie rdzenia kręgowego bezpośrednio obniża uwalnianie glutaminianu bez wpływu na receptory NMDA. Ten farmakologiczny mechanizm działania wydaje się być odpowiedzialny za jej właściwości przeciwbólowe. Lamotrygina, w dawce maksymalnej 400 mg/dobę, wywiera działanie analgetyczne w przewlekłej neuralgii nerwu trójdzielnego (33). Spośród 14 badanych w otwartej, podwójnie ślepej próbie pacjentów, znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych zaobserwowano w grupie przyjmującej lamotryginę w porównaniu z placebo ($p < 0,05$). Działanie przeciwbólowe lamotryginy dotyczy także neuralgii nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego (15). Pamiętać należy, że

lek trzeba wprowadzać powoli, aby uniknąć działań niepożądanych, zwłaszcza dermatologicznych (wysypka) oraz ze strony układu nerwowego. Zaobserwowano korzystne działanie przeciwbólowe lamotryginy w dawkach 25 do 300 mg/dobę w polineuropatii czuciowej dystalnej u nosicieli wirusa HIV (27). 9 spośród 29 uczestniczących w badaniu chorych otrzymywało lek, pozostali placebo. Pacjenci otrzymujący lamotryginę podawali znaczne zmniejszenie bólu – $p < 0,05$ w porównaniu z grupą placebo. Zastosowanie lamotryginy u pacjenta z bólem ośrodkowym w przebiegu ependymoma pozwoliło zmniejszyć o 42% dawkę morfiny redukując jej działania niepożądane i poprawiając jakość życia chorego (6). Aktualnie trwają badania dotyczące ewentualnej skuteczności lamotryginy w bólach pochodzenia ośrodkowego po przebytym udarze mózgu, ale ich wyniki nie są jeszcze znane (1). Prowadzone są również badania skuteczności analgetycznej tiagabiny, która jest inhibitorem wychwytu GABA do neuronów i komórek gleju. Wydaje się, że mogłaby ona znaleźć zastosowanie w leczeniu bólu neuropatycznego, co zostało wykazane w modelu eksperymentalnym na zwierzętach (32).

Podsumowanie

Należy pamiętać, że w chwili obecnej tylko padaczka lekooporna stanowi typowe wskazanie do zastosowania leków przeciwpadaczkowych nowej generacji. Jednak zachęcające wyniki badań dotyczące skuteczności niektórych nowych leków przeciwpadaczkowych w zapobieganiu i leczeniu bólu sugerują możliwość użycia tych leków u pacjentów cierpiących z powodu bólu opornego na powszechnie stosowane leki. Zagadnienie to jednak wymaga jeszcze wielu badań doświadczalnych jak i prób klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Andersen G. i in.: The analgesic efficacy of lamotrygine in central post-stroke pain. 9th World Congress on Pain, Wiedeń 1999, Abstracts.
2. Annette M. i in.: Anti-allodynic properties of topiramate in a rat model of neuropathic pain. Scientific Meeting of American Epilepsy Society, 1998, Abstracts.
3. Attal N.: Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. *Clin. J. Pain*, 2000, 16 (3 supl.), 118–130.
4. Attal N., Brasseur L., Parker F. i in.: Effects of gabapentin on the different components of peripheral and central neuropathic pain syndromes: a pilot study. *Eur. Neurol.*, 1998, 40, 191–200.
5. Backonja M., Beydoun A., Edwards S. i in.: Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 280, 1831–1836.
6. Bastelaere M., DeLast M., Rolly G.: Lamotrygine: a morphine-sparing drug for central pain. 9th World Congress on Pain, Wiedeń, 1999, Abstracts.
7. Bowden C.L., Mitchell P.: Lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *Eur. Neuro-psychopharmacology*, 1999, 9, 113–117.
8. Cheville A. i in.: Neuropathic pain in radiation myelopathy. A case report. 14th Annual Scientific Meeting of American Pain Society, 1995. Abstract A-115.

9. De Jong R.H.: Neurontin: Pie in the sky or pie on the plate? *Pain Digest*, 1996, 6, 143–144.
10. Gatti G., Bonomi I., Jannuzzi G. i in.: The new antiepileptic drugs: pharmacological and clinical aspects. *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6, 839–860.
11. Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U. i in.: The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 5768–5776.
12. Kanda T. i in.: Topiramate reduces abnormally high extracellular levels of glutamate and aspartate in the hippocampus of spontaneously epileptic rats (SER). *Life Sciences*, 1996, 59, 1607–1616.
13. Keith R. i in.: The evaluation of topiramate in the management of painful diabetic neuropathy. 18th Annual Scientific Meeting of American Pain Society, 1999, Abstracts.
14. Keith R. i in.: A double-blind, randomized trial of topiramate versus placebo in the prophylactic treatment of migraine headache with and without aura. 18th Annual Scientific Meeting of American Pain Society, 1999, Abstracts.
15. Leandri M., Lunardi G., Inglese M. i in.: Lamotrygine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. *J. Neurol.*, 2000, 247, 556–558.
16. Mackin G.A. Medical and pharmacological management of upper extremity neuropathic pain syndromes. *J. Hand Therap.*, 1997, 10, 96–109.
17. Nicoldi M., Sicuteri F.: A NMDA modulator, gabapentin, clearly facilitates resolution of chronic migraine. *Pharmacol. Res.*, 1997, 35, 64.
18. Miller A.A., Wheatley P., Sawyer D.A. i in.: Pharmacological studies on lamotrygine, a novel potential antiepileptic drug. Anticonvulsant profile in mice and rats. *Epilepsia*, 1986, 27, 483–489.
19. Ness T.J., Crimaldi J.C., McDanal J.T.: Case report on gabapentin. *Reg. Anesthes. and Pain Med.*, 1998, 23, 110–111.
20. Newshan G.: HIV neuropathy treated with gabapentin. *AIDS*, 1998, 12, 219–221.
21. Pappagallo M.: Preliminary experience with topiramate in the treatment of chronic pain syndromes. Scientific Meeting of American Epilepsy Society, 1998, Abstracts.
22. Rowbotham M., Harden N., Stacey B. i in.: Gabapentin for the treatment post-herpetic neuralgia: Results of randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 280, 1837–1842.
23. Schacter S.C., Carrazanna E.J.: Treatment of facial pain with gabapentin. Case reports. *J. Epilepsy*, 1997, 10, 148–150.
24. Schachter S., Sauter M.: Treatment of central pain with gabapentin. Case reports. *J. Epilepsy*, 1996, 9, 223–226.
25. Segal A.Z., Rordorf G.: Gabapentin as a novel treatment for postherpetic neuralgia. *Neurology*, 1996, 46, 1175–1176.
26. Shank R.P. i in.: Topiramate: preclinical evaluation of structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia*, 1994, 35, 450–460.
27. Simpson D., McArthur J., Khan A. i in.: A placebo-controlled study of lamotrygine in the treatment distal sensory polyneuropathy associated with HIV infection. 9th World Congress on Pain, Wiedeń, 1999, Abstracts.
28. Sist T., Filadora V., Miner M. i in.: Gabapentin for idiopathic trigeminal neuralgia: Report of two cases. *Neurology*, 1997, 48, 1467.
29. Steve D., Wheeler M.D., Enrique J. i in.: Cluster headache responds to topiramate. 18th Annual Scientific Meeting of American Pain Society, 1999, Abstracts.
30. Wauquaier A., Zhou S.: Topiramate: a potent anticonvulsant in the amygdala-kindled rats. *Epilepsy Res.*, 1996, 24, 73–77.
31. White H.S. i in.: Topiramate enhances GABA-mediated chloride flux and GABA-evoked chloride currents in murine brain neurons and increases seizure threshold. *Epilepsy Res.*, 1997, 28, 167–179.
32. William J.G., Decker M.W., Porsolt R.D. i in.: An evaluation of the GABA uptake blocker tiagabine in animal models of neuropathic and nociceptive pain. *Drug Dev. Research*, 1998, 44, 106–113.
33. Zakrzewska J.M., Chaudhry Z., Nurmikko T.J. i in.: Lamotrygine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain*, 1997, 73, 223–230.