

בנושא :

טיפול תרופתי בכאב נוירופתי בישראל

המלצות הוועדה המקצועית מטעם :

האגודה הישראלית לכאב
האיגוד הנורולוגי בישראל
האגודה הישראלית לסוכרת

2007



ההסתדרות הרפואית בישראל
האגף למדיניות רפואית

חברי הוועדה:

פרופ' אילון איזנברג – יו"ר

פרופ' זהר ארגוב

ד"ר איתי גור-אריה

ד"ר אורית דולברג

ד"ר חוליו וינשטיין

פרופ' דוד ניב ז"ל

ד"ר ירון ריבר

ד"ר בן ציון שקליאר



החוברת מוקדשת לזכרו של
פרופ' דוד ניב ז"ל (1950—2007)

תוכן העניינים

7	1. רקע כללי
	2. סקירת התרופות לטיפול בכאב נוירופתי
8	2.1. תרופות נוגדות דיכאון
9	2.2. תרופות נוגדות פרכוס
11	2.3. תרופות אופיואידיות חלשות
12	2.4. תרופות אופיואידיות חזקות
12	2.5. תכשירים נוספים
13	2.6. תכשירים עוריים (טופיקליים)
14	3. קווים מנחים כלליים
	4. פרוט הטיפול במצבי כאב ייחודיים
16	4.1. נוירופתיה סוכרתית
16	4.2. נויראלגיה טריגמינלית
17	4.3. כאב נוירופתי אצל חולי סרטן
18	4.4. כאב נוירופתי מרכזי
18	4.5. הרפס זוסטר חד ונויראלגיה פוסט הרפטית
18	4.6. Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)
19	4.7. נוירופתיות ממושטות (למעט בסוכרת ובמחלות ממאירות)
20	4.8. כאב נוירופתי משני לפגיעות עצביות ממוקדות נוספות
21	5. טבלה I: מינונים מומלצים יומיים של תרופות להפחתת כאב נוירופתי
	6. תקציר ההנחיות
23	6.1. חלוקה על-פי מצב חולי
25	6.2. חלוקה על-פי סוג התרופה
	7. רשימת ביבליוגרפיה
28	7.1. קווים מנחים והנחיות קליניות שפורסמו בספרות הישראלית והעולמית ..
28	7.2. מאמרים בעלי חשיבות קלינית בנושא כאב נוירופתי

כאב נוירופתי לסוגיו השונים קיים אצל 1.5% עד 8% מן האוכלוסייה. למרות הופעתן של תרופות חדשות ופרסומם של מחקרים אקראיים ומבוקרים, הטיפול התרופתי בכאב הנוירופתי לוקה עדיין בחסר, ופחות ממחצית מן החולים מגיעים להקלת כאב מספקת.

לכאב הנוירופתי אתיולוגיות טראומטיות, דלקתיות/אימונולוגיות, טוקסיות, איסכמיות, מטבוליות, נאופלסטיות, מולדות וניווניות. דוגמאות שכחות הן סוכרת, שלבכת חוגרת, נויראלגיה טריגמינילית, רדיקולופתיה מותנית, מצב לאחר אוטם מוחי ועוד. ישנן גם נוירופתיות כואבות אידיופטיות.

מן ההיבט הקליני, הכאב הנוירופתי יכול להיות עצמוני (ספונטני), מתמשך או לסירוגין, ומתואר על פי רוב כשורף, מושך או הבזקי באופיו. בנוסף תתכנה הפרעות בתחושה כמו הופעת כאב בתגובה לגירוי שאינו אמור להכאיב (אלודיניה), כאב מוגבר מן הצפוי בתגובה לגירוי מכאיב (היפראלגיה) או אף חוסר תחושה באזור הכואב. איכות החיים של הסובלים מכאב נוירופתי נפגעת לעיתים קרובות במידה רבה, ומקבילה לזו של חולי סרטן או מחלת לב מתקדמת.

רוב המחקרים אודות הטיפול התרופתי בכאב הנוירופתי שפורסמו עד כה עסקו בנוירופתיה סוכרתית כואבת ובנויראלגיה פוסט-הרפטית. רק מספר זעום של מחקרים קליניים בחן את יעילות התרופות השונות בכאבים נוירופתיים אחרים. עובדה זו כמו גם ריבוי התרופות המשמשות לשיכוך כאב נוירופתי, והעדר אחידות במתודולגית המחקרים גורמים לחוסר בהירות באשר ליעילותן ובטיחותן של התרופות השונות במצבי הכאב הנוירופתי השונים. כתוצאה מכך פורסמו בשנים האחרונות הנחיות קליניות שונות לטיפול תרופתי בכאב נוירופתי (ראה רשימת מראי מקום בסוף המסמך). הנחיות אלה מבוססות בעיקרן על רפואה עובדתית (EBM), שמקורה במחקרים כפול-סמיות, סקירות ספרות סיסטמטיות ומטה-אנאליזות. רוב ההנחיות הקיימות אינן מתייחסות לעלויות התרופות, זמינותן או מגבלות רישומן במדינות השונות.

במדינת ישראל קיים מצב ייחודי אשר אינו מאפשר יישום הקווים המנחים שהוזכרו לעיל אצל רבים מן החולים הסובלים מכאב נוירופתי עקב מגבלות רישום וסל הבריאות. לפיכך נוצר צורך לכתובת הקווים המנחים המובאים בזאת. קווים מנחים אלה מבוססים בראש ובראשונה על שקלול היעילות, הבטיחות ופרופיל תופעות הלוואי של התרופות המשמשות לטיפול בכאב נוירופתי. עם זאת, קיימת בהם התייחסות למצאי ולזמינות של התרופות השונות בישראל.

2. סקירת התרופות לטיפול בכאב נוירופתי

רוב התרופות המפחיתות כאב נוירופתי חודרות את מחסום הדם-מוח, פועלות בתוך מערכת העצבים המרכזית, וכרוכות בתופעות לוואי מצד מערכת העצבים המרכזית. לפיכך יש להתחיל את השימוש בהן במינון נמוך ולעלות במינון התרופות בהדרגה ובהתאם למצבו של החולה.

2.1. תרופת נוגדות דיכאון

2.1.1. נוגדי דיכאון טריציקליים

תרופות אלה, Amitriptyline (Elatrolet, Elatrol, Tryptal), Nortriptyline (Nortylin), Imipramine (Primoniil, Tofranil), Clomipramine (Anafranil, Maronil), Desipramine (Deprexan), Doxepin (Gilex, Zonalon), נבדקו במספר רב של מצבי כאב עצבי ונחשבות כיעילות ביותר והן בעלות ה-NNT הנמוך ביותר (מספר המטופלים המינימלי שיראה השפעה מיטיבה משמעותית בתגובה לטיפול נתון) מבין כל קבוצות תרופות הקו הראשון (3.1 לכאב נוירופתי היקפי ו-4.0 לכאב נוירופתי מרכזי). התרופות אינן רשומות בארץ לשיכוך כאב נוירופתי או אחר וממילא אינן נכללות בסל הבריאות בהתוויה זו. עם זאת השימוש בהן מתאפשר הלכה למעשה עקב עלותן הנמוכה יחסית. חוזר מנהל הרפואה מנובמבר 2006 קבע כי למרות מגבלות אלה, התרופות הטריציקליות הינן מעתה חלק מקו הטיפול הראשון לכל סוגי הכאב הנוירופתי. החלון הטיפולי (התרופטי) רחב, ונע החל מ-75 מ"ג ביממה ועד ל-150 מ"ג ליממה, בד"כ במנה אחת לפני השינה. יש להתחיל במינון נמוך, בן 10-25 מ"ג. מאחר והעלייה במינון מומלצת כל 3-7 ימים, יתכן ויעברו מספר שבועות עד למתן מינון מקסימלי. לתרופות הטריציקליות תופעות לוואי רבות ומשמעותיות הכוללות סחרחורות, ישנוניות, הפרעות הולכה בלב, תופעות אנטיכולינרגיות (פרוסטטיזם, עצירות, יובש בפה, חרפת גלאוקומה מזווית צרה), הפרעות בתפקודי הכבד ועוד, כך שהשימוש בהן מוגבל במיוחד בקשישים. לדפרקסן פחות תופעות לוואי אנטיכולינרגיות והוא עשוי להתאים גם לחולים שלא סבלו תרופות נוספות מקבוצה זו.

2.1.2. נוגדי דיכאון מסוג SNRI

Duloxetine (Cymbalta)

נבדקה במספר מחקרים כפולי סמיות כנגד אינבו להקלת נוירופתיה סוכרתית כואבת בלבד. במחקרים אלה ניתנה התרופה במינון 60-120 מ"ג ליום ונצפתה הפחתת כאב כבר בשבוע הראשון לטיפול. יתרונות התרופה הינם הקלת כאב מוקדמת, יכולת טיטרציה מהירה, העדר השפעה קרדיוטוקסית, הפחתת דיכאון ומנה יומית אחת. תופעות הלוואי כוללות בחילות, נמנום, סחרחורת ותופעות אנטיכולינרגיות. התווית נגד לשימוש בתרופה הינם הפרעה בתפקודי כבד ופינוי קריאטינין נמוך מ-30 מ"ל לדקה. על פי נתוני הקווים המנחים של האיגודים הנוירולוגיים האירופיים, לתרופה NNT של 5.2 בשיכוך כאב נוירופתי סוכרתי ועל כן היא דורגה

עפ"י קווים מנחים אלו כקו טיפול שני (אחרי תרופות טריציקליות, גבפנטין ופרגבלין) למעט חולים עם גורמי סיכון קרדיווסקולריים. לעומת זאת ב־Consensus Guidelines אשר פורסמו ב־Mayo Clinic Proceedings מומלץ שימוש בתרופה כקו טיפול ראשון (במקביל לפרגבלין, אוקסיקודון ונוגדי דיכאון טריציקליים).

Vanlafaxine (Effexor, Viepax)

נמצא יעיל בהפחתת כאב נוירופתי ממקורות שונים אם כי במידה פחותה מן התרופות הטרזיקליות ($NNT = 4.6$) ובהפחתת כאב נוירופתי שלאחר מסטקטומיה. המינון המקובל הינו 75-225 מ"ג, מחולק לשתי מנות יומיות. במחקר בודד נמצאה לתרופה יעילות במניעת התפתחות כאב נוירופתי לאחר מסטקטומיה. תופעות הלוואי פחותות באופן ניכר בהשוואה לתרופות הטרזיקליות.

2.1.3. נוגדי דיכאון מסוג SSRI

התרופות ממשפחה זו נמצאו בלתי יעילות לשיכוך כאב נוירופתי בארבעה ניסויים קליניים מבוקרים ולכן, ככלל, אינן מותוות לטיפול בכאב. עם זאת, מאמר כפול סמיות יחיד באוכלוסיית חולים מצומצמת הראה יעילות של paroxetine (Seroxat, Paxxet) בהפחתת כאב נוירופתי אצל חולי סוכרת ($NNT = 2.9$). המינון המקובל הינו 20-40 מ"ג במנה יומית אחת. לתרופה זו פחות תופעות לוואי (כמו אפקטים אנטי-כולינרגיים, השפעה על מערכת העצבים המרכזית הפרעות קרדיאליות) בהשוואה לתרופות הטרזיקליות והיא עשויה לפיכך להוות חלופה למקרים בהם לא ניתן להשתמש בתרופות אלה.

2.1.4. נוגדי דיכאון נוספים

נוגד הדיכאון Hypericum הידוע גם בכינוי St. John's wort (Remotive) הינו תכשיר צמחי בעל מנגנון פעולה דומה לזה של נוגדי הדיכאון הטרזיקליים. התכשיר במינון 2700 מיקרוגרם ליממה, נבדק במחקר כפול סמיות בחולים עם נוירופתיות ממושטות ולא נמצא יעיל בהפחתת כאב זה.

2.2. תרופות נוגדות פרכוס

Carbamazepine (Tegretol, Teril, Timonil)

נמצאה יעילה ביותר בהפחתת נויראלגיה טריגמינלית עם NNT של 1.7 ועל כן נחשבת לתרופת הבחירה בהתוויה זו. התרופה נבדקה ונמצאה כבעלת יכולת להפחית כאב גם בנוירופתיה סוכרתית כואבת ובנוירופתיות כואבות מעורבות אך מתודולוגיית המחקרים לקתה בחסר. לתרופה תופעות לוואי מרובות הכוללות השפעה על מערכת העצבים המרכזית, הפרעה בתפקודי כבד, דיכוי מח העצם והורדת ערכי הנתרן בפלסמה. מתן התרופה מחייב ניטור קפדני באמצעות בדיקות דם תקופתיות. לאור זאת, למעט בנויראלגיה טריגמינלית, התרופה אינה נמנית על תרופות קו הטיפול הראשון ברוב הקווים המנחים הקיימים.

Gabapentin (Gabapentin, Neurontin)

נבדקה ונמצאה יעילה בהפחתת נויורופתיה סוכרתית כואבת, נויוראלגיה פוסט הרפטית, תסמונת Guillain Barre', כאב פנטום, CRPS, כאב נויורופתי אונקולוגי, וכאב נויורופתי מרכזי כתוצאה מפגיעות בחוט השדרה. ה-NNT הכולל של התרופה הינו 4.7. המינון המומלץ הינו 1200-3600 מ"ג, מחולק לשלוש מנות יומיות. הקינטיקה של התרופה אינה ליניארית כך שלפעמים תחילת האפקט האנלגטי נראית רק במינוני תרופה גבוהים. תופעות הלוואי השכיחות הן סחרחורת, נמנום והפרעות בשווי המשקל. בגלל יעילותה ופרופיל תופעות הלוואי שלה ממליצים רוב הקווים המנחים שפורסמו לכלול את הגבפנטין בתרופות קו הטיפול הראשון ברוב מצבי הכאב הנוירופתי (למעט נויוראלגיה טריגמינילית ובהסתייגות ה-Consensus Guideline מן ה-Mayo Clinic Proceedings הרואים בגבפנטין תרופת קו שני בנוירופתיה סוכרתית כואבת).

Pregabalin (Lyrica)

נמצאה יעילה בהפחתת נויורופתיה סוכרתית כואבת ונויראלגיה פוסט-הרפטית בכעשרה מחקרים כפולי סמיות. מחקר נוסף הראה יעילות מובהקת של התרופה בהשוואה לאינבו גם בכאב נויורופתי מרכזי שלאחר פגיעה בחוט השדרה. הליריקה נמצאה יעילה גם בשיפור איכות השינה ובהפחתת חרדה. יתרונות נוספים הם אפקט אנלגטי מהיר יחסית ביחס לתחילת השימוש, קינטיקה ליניארית (כלומר יחסי מינון תגובה ליניאריים) ונטילתה פעמיים ביום. התרופה נחשבת כיום לתרופת קו ראשון במרבית סוגי הכאב הנוירופתי עם NNTs דומים לאלה של גבפנטין. תופעות הלוואי השכיחות הן סחרחורת וישנוניות.

Lamotrigine (Lamogine, Lamictal)

התרופה נמצאה יעילה בשיכוך נויורופתיה סוכרתית כואבת אצל חולי סוכרת, HIV, פגיעות לא שלמות בחוט השדרה, לאחר אוטם מוחי ובסדרה קטנה של חולים עם נויוראלגיה טריגמינילית. מינון התרופה היעיל נע בין 300-600 מ"ג ליממה. מאידך, במספר מחקרים שפורסמו לאחרונה (כתקצירים עד כה) לא נמצא יתרון לתרופה בהשוואה לאינבו בהפחתת כאב נויורופתי סוכרתי או בנוירופתיות מעורבות. בגלל תגובות אלרגיות דוגמת תגובת סטיבנס-גיונסון חלה חובת עליה איטית והדרגתית במינון התרופה. תופעות לוואי נוספות הן מצד מערכת העצבים המרכזית.

Topiramate (Topamax)

נבדק בנוירופתיה סוכרתית כואבת והניב תוצאות סותרות, כך שיעילותו בהפחתת כאב זה אינה חד משמעית. מחקר קטן הראה יעילות בהפחתת כאב רדיקולרי. המינון בו התרופה נמצאה יעילה נע בין 200 ל-400 מ"ג ליממה. תופעות הלוואי העיקריות כוללות סחרחורת, עייפות, פרסטיזיות וירידה במשקל.

Oxcarbazepine (Trileptin)

שלושה מחקרים מבוקרים הראו יעילות דומה של התרופה לזו של טגרטול בהפחתת כאב נויורלגי טריגמינילי. מחקר מבוקר אחד הראה יעילות בהפחתת כאב נויורופתי אצל חולי סוכרת. המינון

המקובל נע בין 600-1200 מ"ג, אולם במקרי נזיראלגיה טריגמינילית עמידה ניתן לעלות עד למינון של 2400 מ"ג ליום. עיקר תופעות הלוואי הן סחרחורת ישנוניות, בחילות ושלשולים.

Valproic acid (Depalept, valporal)

לא פורסמו עבודות מבוקרות רבות בהן נמצא כי החומצה הולפרואית יעילה בהפחתת כאב ניורופתי. יתרה מכך, מחקר מבוקר אחד הראה שאין הבדל בין התרופה (במינון 1500 מ"ג ליממה) לבין אינבו. מחקר בודד שכלל קבוצת נבדקים קטנה יחסית הראה יתרון של התרופה על פני אינבו בהפחתת כאב ניורופתי פוסט-הרפטי. העדויות ליעילות התרופה בכאב ניורופתי, על כן, קלושות.

Phenytoin Sod (Phenytoin, Dilantin)

במספר עבודות ישנות נמצאה יעילות מסוימת של פניטואין בהפחתת כאב עצבי, אולם שיעור תופעות הלוואי הגבוה של התרופה בהשוואה לחלופות אינו מצדיק שימוש בה בהתוויה זו.

2.3. אופיואידים חלשים

Codeine

מספר מצומצם של מחקרים אקראיים וכפולי סמיות בדק את יעילותה של תרופה זו בכאבים ניורופתיים, לפיכך העדויות באשר ליעילות ולבטיחות הקודאין בכאב ניורופתי דלות ביותר. רוב התכשירים המצויים בארץ מכילים 10-15 מ"ג קודאין, לעיתים בשילוב עם מרכיבים נוספים כמו פרצטמול או קפאין. מינון הקודאין היומי המותר לשימוש בארץ לכאב שאינו ממקור ממאיר הנו 60 מ"ג, כלומר, ניתן לרשום 4-6 טבליות ליממה. הסבירות שניתן יהיה להפחית משמעותית כאב ניורופתי שעוצמתו בינונית או יותר באמצעות תכשיר זה הנה נמוכה.

Propoxyphene (Algolysin Forte, Proxol Forte, Rogaan)

פרופוקסיפן הינו אופיואיד למרות שאינו רשום ככזה בארץ. העדויות לגבי יעילותו לשיכוך כאב ניורופתי מצומצמות ביותר. השימוש בו בארץ נפוץ למדי, וזאת על אף עדויות הולכות ומצטברות על פיהן השימוש בו עשוי להיות מסוכן, בעיקר בקשישים. עקב האסוציאציה בין תרופה זו לבין ריבוי מקרי תמותה, התרופה נמצאת בשלבי הוצאה מן השוק באנגליה. השימוש בתרופה אינו מומלץ בקשישים ובחולים הסובלים מדיכאון (כ-25% מן החולים עם כאב כרוני). קיימת אינטראקציה בין פרופוקסיפן לבין קרבמזפין וקומדין. הפרופוקסיפן משווק בארץ כתכשיר מורכב בשילוב עם פרצטמול. המינון היומי המירבי הינו 390 מ"ג.

Tramadol (Tramal, Tramadex)

תרופה המשרה אנלגזיה באמצעות קשירתה לקולטנים אופיואידים וע"י מניעת ספיגה חוזרת של נוראפינרין וסרוטונין במערכת העצבים המרכזית. התרופה אינה רשומה בארץ כתרופה אופיואידית. קיימים שבעה מחקרים קליניים כפולי סמיות הקשורים לטרמדול ולכאב ניורופתי.

במטה-אנליזה משנת 2006 (קוקריין) נמצא על פי 3 מחקרים כנגד אינבו כי ה-NNT שלה להפחתת כאב נזירופתי ב-50% הנו 3.8. מחקר נוסף הראה יעילות של טרמדול בכאב נזירופתי אצל חולי סרטן. מינון התרופה היומי המירבי הוא 400 מ"ג, אם כי נדרשת העלאת מינון הדרגתית, בד"כ בת ימים עד שבועות בודדים. יש להיזהר בשימוש בטרמדול בחולים הנוטלים תכשירים נוגדי דיכאון.

2.4. אופיואידים חזקים

נמצאו יעילים בהפחתת כאב נזירופתי מסוגים שונים. על פי מחקים כפולי סמיות ה-NNT הכולל שלהם הינו הנמוך ביותר מבין כל קבוצות התרופות ועומד על 2.5. על כן, על פי חלק מן הקווים המנחים שפורסמו, האופיואידים מומלצים כקו טיפול ראשון. קווים מנחים אחרים, כולל אלה שפורסמו בארץ בנושא השימוש באופיואידים בכאב כרוני שאינו ממקור ממאיר (הרפואה 2000) ממליצים לראות בהם קו טיפול מתקדם יותר, בעיקר לאחר כשלון טיפולי בתרופות נוגדות דיכאון ופרכוס. לא ברור אם יעילותם של כל האופיואידים החזקים בשיכוך כאב נזירופתי זהה. מחקרים כפולי סמיות הדגימו יעילות לגבי levorphanol, methadone, morphine, oxycodone (אופיואיד שאינו מצוי בשימוש בארץ). שימוש באופיואידים כרוך בתופעות לוואי רבות (בחילות, ישנוניות, סחרחורת, עצירות, בחילות והקאות ועוד). תופעות הלוואי של אופיואידים בשימוש לטווח קצר (שבועות עד חודשים) מוכרות היטב אולם תופעות הלוואי ארוכות הטווח (שנים) ידועות פחות. האופיואידים החזקים המצויים בשימוש בארץ כוללים את המורפין (MCR, MIR, MSP), אוקסיקודון (oxycodone, oxycod, percocet percodan), מטדון (Methadone, Adolan) ופנטניל (Fenta patch, Durogesic patch, actique).

2.5. תכשירים נוספים

Baclofen (Baclosal, Lioresal)

GABA אגוניסט. נמצא יעיל בשלושה מחקרים מבוקרים בהפחתת כאב נזירופטי טריגמינלי ובמחקר אחד גם בכאב נזירופטי מרכזי בעקבות פגיעה בחוט השדרה. תופעות הלוואי הבולטות הן סחרחורת טשטוש וישנוניות.

סטרואידים

נמצאו יעילים בהפחתת כאב בחולי CRPS בשני מחקרים מבוקרים. קיימות עדויות קליניות ליעילותם בחולי סרטן עם כאב נזירופטי. הסטרואידים מצויים בשימוש קליני בהתוויות אלה אך אינם מצויים בשימוש שיגרתי אצל חולים עם כאב נזירופטי אחר.

Clonazepam (clonex)

למרות העובדה שלא פורסמו מחקרים מבוקרים המעידים על יעילות התכשיר בכאב נזירופטי, ניתן למצוא את התרופה בשימוש קליני להתוויה זו.

Mexiletne (Mexilen)

נבדק במספר מחקרים מבוקרים. נמצא יעיל בהפחתת כאב שלאחר פגיעה עצבית פריפרית, אך לא נמצא יעיל בכאבים נוירופתיים אצל חולי סוכרת, HIV ופגיעות חוט שדרה. ה-NNT של התרופה בהפחתת כאב נוירופתי ככלל עומד על 7.8. למקסילטין תופעות לוואי מצד מערכת העצבים המרכזית ומערכת העיכול והוא עלול להיות פרו-אריטמי. עליה למינונים יעילים לפיכך, אינה תמיד אפשרית.

L-Dopa

מחקר בודד הראה יעילות של התרופה בנוירופתיה סוכרתית כואבת. בהעדר עדויות נוספות לכך ה-L-Dopa אינו נמנה עם הטיפולים המקובלים לכאב נוירופתי.

Salmon calcitonin (Miacalcic)

שני מחקרים כפולי סמיות בהם ניתן התכשיר בשאיפה לחולי CRPS בשלב מוקדם הניבו תוצאות סותרות. אין לפיכך עדות חד משמעית לגבי יעילות התרופה בהתוויה זו.

2.6. תכשירים עוריים (טופיקליים)

Lidocaine patch (Lidoderm)

מכילות לידוקאין 5% לשימוש מלעורי. נמצאו יעילות בהפחתת כאב נוירלגי פוסט הרפטי וכאב נוירופתי פריפרי ממוקד מאתיולוגיות שונות. במחקרים מבוקרים נצפתה הפחתה בכאב הנוירופתי העצמוני ובאלודיניה עם NNT של 4.4. המדבקות משחררות לידוקאין אל מוקד הכאב למשך 12 שעות. המינון המרבי הינו 3 מדבקות המוצמדות אל העור במקביל. במינון זה אין תופעות לוואי למעט תגובות אלרגיות ללידוקאין או למרכיבי המדבקה עצמה. התרופה אינה רשומה בארץ כלל.

Capsaicin (Zostrix)

התכשיר נבדק במספר מחקרים כפולי סמיות ונמצא יעיל בנויראלגיה פוסט הרפטית, לאחר פגיעה עצבית ממוקדת, בנוירופתיות היקפיות מאתיולוגיות שונות ובשלושה מתוך חמישה מחקרים בחולי נוירופתיה סוכרתית. ה-NNT הכללי הינו 6.7. הריכוז היעיל הוא 0.075%. לתכשיר אין תופעות לוואי סיסטמיות אך השימוש בו כרוך בצריבה באזור מריחתו.

3. קווים מנחים כלליים

- 3.1** שאיפתו הלגיטימית של כל חולה היא להגיע לשיכוך כאב מלא, וחובתו של הצוות הרפואי המטפל בו לסייע לו בכך. עם זאת, התרופות המצויות בידינו מאפשרות הפחתת כאב חלקית בלבד אצל רוב החולים. מספר מחקרים מורים כי שיכוך כאב נתפס בעיני החולה כמשמעותי כאשר שיעור הפחתת הכאב עומד על 3 נקודות לפחות (על פי סרגל בין 0 ל-10, בו "0" מציין מצב ללא כאב ואילו "10" מציין את הכאב החזק ביותר שניתן לדמיין). יש לפיכך לשאוף להגיע לפחות למידה זו של הפחתת כאב, ומקובל לנסות ולהגיע לעצמת כאב הנמוכה מ-4 על פני אותו סרגל. עם כל האמור לעיל, ההערכה הסופית לגבי הצלחתו או אי הצלחתו של טיפול נתון נתונה בידי המטופל ורופאו.
- רצוי מאוד לתכנן את הטיפול ביחד עם המטופל, ולשתפו באופציות הטיפוליות הקיימות, תוך שימת דגש על היתרונות והחסרונות של כל אופציה. חשוב שהמטופל ידע כי התוכנית הטיפולית הינה דינמית וברת שינויים, בהתאם לתגובה הקלינית ולתופעות הלוואי.
- 3.2** לכל תרופה מוגדר "חלון טיפולי" המפורט בטבלה מספר 1. במידה וחולה טופל במינון התרופה המרבי המומלץ ולא הושגה הקלת כאב משמעותית, יוגדר ניסיון הטיפול ככישלון.
- 3.3** התרופות המשמשות להקלת כאב נזרופתי עלולות לגרום לתופעות לוואי ועל כן יש להעלות במינון בהדרגה. אי היכולת להגיע למינון המרבי של תרופה מסוימת עקב התפתחות תופעות לוואי, בטרם הושגה הקלת כאב משמעותית, יוגדר אף הוא ככישלון טיפולי.
- 3.4** קיימת שונות רבה בין מטופלים לגבי הסבילות ומידת התגובה לכל תרופה. אצל חלק מן המטופלים ניתן יהיה לעלות למינון המרבי תוך פרק זמן קצר (ימים) ואילו אצל אחרים תארך התאמת המינון שבועות. חלק מן המטופלים יגיב למינון נמוך של התרופה ואחרים רק למינון גבוה. תופעות לוואי בלתי נסבלות עלולות להתפתח בכל מינון. לאור זאת, קשה לקבוע פרק זמן מינימלי מחייב לניסיון טיפולי וגם לא מינון סף מחייב לגבי תרופה כלשהי. לאחר הטיטציה למינון המקסימלי הנסבל, יש לטפל שבועיים לפני החלטה על כשלון טיפולי.
- 3.5** כשלון טיפולי בתרופה אחת ממשפחה מסוימת, בעיקר עקב הופעת תופעות לוואי, אינו שולל שימוש בתרופה נוספת מאותה משפחה. יתכן כי תרופה שנייה מאותה משפחה תאפשר הקלת כאב משמעותית במחיר תופעות לוואי מופחתות.
- 3.6** כעיקרון, מומלץ שימוש בתרופה אחת בזמן נתון. בהעדר עדויות נוספות, מומלץ טיפול באמצעות שילוב בין תרופות רק כאשר כשלו ניסיונות טיפול בתרופות בודדות מקווי טיפול ראשון או שני.
- 3.7** בחזור מנהל הרפואה של משרד הבריאות (44/2006) מיום 22.11.06 נקבע מפורשות כי התרופות נוגדות הדכאון הטרזיקליות והקרבמזפין הינן חלק מהטיפול בכאב נזרופתי

חרף העובדה כי הן אינן רשומות בישראל בהתוויה זו. הקווים המנחים הנוכחיים נכתבו ברוח חוזר מנהל הרפואה – כלומר, שהשימוש בארץ בתרופות לשיכוך כאב נוירופתי מאושר ע"י משרד הבריאות למרות העדר רישום פורמלי בהתוויה זו.

3.8. קיימות מספר תרופות אשר נמצאו יעילות בשיכוך כאב נוירופתי במחקרים איכותיים, אולם הן רשומות באופן חלקי או שאינן רשומות כלל בהתוויה זו בארץ, ואינן נכללות בסל הבריאות לטיפול בכאב עצבי. בנוסף, קיימות תרופות אשר לגביהן קיימת אי התאמה בין אופן רישומן לבין הצורה בה הוכללו בסל. תרופות אלה כלולות בקווים המנחים הנוכחיים, על פי אמות מידה מקצועיות של רפואה ראייתית, ללא קשר לרישומן, בזמן כתיבת המסמך.

3.9. לתרופות האופיואידיות החזקות יעילות רבה בהפחתת כאב נוירופתי. ככלל, מומלץ לראותן כקו טיפול מאוחר, אלא במקרים של כאב חד בעצמה גבוהה, למשל: כאב ממקור ממאיר, זוסטר חד ועוד.

3.10. הטיפול בכאב הנוירופתי עלול לעיתים להיות מורכב ולחייב שימוש בשילובי תרופות שונים ובמינונים גבוהים. במקרים אלה מומלץ להיוועץ ברופאים בעלי ניסיון בטיפול בכאב נוירופתי.

4. מצבי כאב ייחודיים

4.1. נוירופתיה סוכרתית

נוירופתיה כואבת הינה סיבוך שכיח של סוכרת. שכיחותה עולה ככל שמשך הסוכרת ארוך יותר, ובמתאם הפוך לאיזון המטבולי. לפיכך, יש לעשות כל מאמץ לאיזון מיטבי של הגליקמיה. רמת HbA1c נמוכה מ-6.5%, עשויה להקטין משמעותית את עוצמת הכאב הנוירופתי וגם להאט את התקדמות המחלה העצבית.

אי האחידות במסקנות המחקרים אשר בדקו יעילות ובטיחות של תכשירים שונים לטיפול בנוירופתיה סוכרתית כואבת, הביאה להמלצות שונות בקשר לדירוגן של חלק מהתרופות המקובלות לטיפול במחלה זו. המלצותינו מהוות שקלול של מכלול הנתונים.

4.1.1 קו ראשון: נוגדי דיכאון טריציקלים.

4.1.2 קו שני: פרגבלין, גאבאפנטין, דולוקסטין. יש לנסות כל אחת מהתרופות לפני מעבר לקו שלישי.

4.1.3 קו שלישי: ונלפקסין, טרמדול, אופיואידים חזקים, או שילובים בין תרופות.

4.1.4 למרות שהעדויות לגבי קרבמזפין, פרוקסטין, טופירמט, למוטריגיין ומשחת קפסייסין משכנעות פחות, עדיין יש מקום לשקול את השימוש בהם בחולים מסוימים אשר לא הגיבו לטיפולים הני"ל.

4.1.5 α -Lipoic Acid מוגדרת כתוסף מזון, אך נמצאה יעילה כטיפול בנוירופתיה סוכרתית, במינון של 600 מ"ג ליממה, עם פרופיל בטיחותי גבוה.

4.2. נויראלגיה טריגמינלית

פוגעת ב-1 מתוך 25,000 מהאוכלוסייה. המחלה מופיעה בעיקר בגיל הביניים והמבוגר, יותר בנשים, ובשכיחות גבוהה בטרשת נפוצה. המחלה מתאפיינת בהתקפי כאבים באיזור הפנים, ולעיתים עצמת הכאב קשה עד כדי הגבלה ביכולת הדיבור והאכילה, ודורשת התערבות טיפולית דחופה.

4.2.1 תרופת הבחירה לטיפול בנויראלגיה טריגמינלית הינה קרבמזפין. יש לעלות במינון התרופה בהדרגה, בעיקר בקשישים. במקרים עמידים ניתן לעלות במינון עד 1800 מ"ג ליום או עד הופעת תופעות לוואי בלתי נסבלות.

4.2.2 לאוקסקרבזפין יעילות זהה לקרבמזפין עם פחות תופעות לוואי. עם זאת, הניסיון הקליני עם התרופה מועט.

4.2.3 קיימות עדויות מועטות ליעילות גבפנטיין, פרהגאבאלין, למוטרגיין ובקלופן בנויראלגיה טריגמינלית. ניתן לראות בתרופות אלה קו טיפול שני.

4.2.4 בארץ הצטבר ניסיון חיובי בשימוש בגאבאפנטיין ופרהגאבאלין, בעיקר בהתקפים קשים, בשל היכולת לטיטוציה מהירה.

4.2.5 אין עדויות ליעילותן של תרופות נוגדות דיכאון לסוגיהן השונים ושל אופיואידים חלשים וחזקים ולשילובים בין תרופתיים לשיכוך נויראלגיה טריגמינלית.

4.2.6 במקרים קשים שבהם נכשלו ניסיונות תרופתיים יש לשקול התערבויות פולשניות, כולל ניתוח.

4.3. כאב נוירופתי אצל חולי סרטן

ההנחיות להלן מוצעות לחולים עם מחלה ממארת **פעילה**. חולים עם כאב עצבי שנרפאו ממחלתם או מצויים ברמיסיה ארוכה דינם כדין חולה עם כאב עצבי שאינו ממקור ממאיר.

כאב עצבי טהור קיים ב-10%-5 מהחולים עם ממאירות. ברם, כאב עצבי מעורב, דהינו כאב נוציצפטיבי (כאב הנגרם בשל שפעול קולטנים עצביים ברקמה) וכאב עצבי קיים, על פי סדרות שונות, ב-30%-50 מהחולים. מכאן נובע כי במרבית החולים הסובלים מכאב עצבי יהיה גם כאב נוציצפטיבי. עובדה זו צריכה להוות הנחת עבודה בקביעת סוג הטיפול. בשל המצוקה הרבה של חולים עם ממאירות, וקיצור תוחלת החיים, מומלץ שימוש בתכשירים החדשים לכאב עצבי בסרגלי זמנים קצרים יותר מחולים הסובלים מכאב עצבי שלא על רקע של ממאירות.

4.3.1 בכאב עצבי בממאירות מומלץ שימוש באופיואידים כבר בתחילת הטיפול בכאב.

4.3.2 בניגוד לכאבים נוירופתיים שאינם קשורים לממאירות, יש לאפשר לחולים עם מחלה ממארת פעילה לשלב אופיואידים עם גבפנטיין או פרגבלין כבר בתחילת הטיפול.

4.3.3 ניתן לשקול הוספת תכשירים כמו ונלפקסין, או דולוקסטין לאחר כישלון הטיפול עם גבהפנטיין ופרהגבלין.

4.3.4 הטיפול בסטרואידים בשילוב עם אופיואידים חשוב בכאבים נוירופתיים בהם יש לחץ או הסננה של רקמה עצבית ע"י הגידול.

4.3.5 השימוש בנוגדי דיכאון טריציקלים אפשרי. כיון שהטיטוציה שלהם איטית וממושכת, לא מומלץ להשתמש בהם כקו ראשון.

4.3.6 ניתן לשקול שילוב התערבות פולשנית במקביל לטיפול התרופתי כבר בשלבים המוקדמים של הטיפול.

4.4. כאב נוירופתי מרכזי

כאב מרכזי מוגדר ככאב הנובע מנזק במערכת העצבים המרכזית. (מח וחוט שדרה). בגלל העמידות היחסית של כאב עצבי מרכזי לטיפולים הקיימים, מומלץ להגיע למינון מקסימלי בכל תרופה.

4.4.1 הקו הראשון הינו תרופות טריציקליות.

4.4.2 הקו השני כולל פרגבלין גבפנטין ולמוטריגין.

יש לנסות **כל אחת מהתרופות** במינון המקסימלי לפני מעבר לקו שלישי.

4.4.3 קו שלישי: אופיואידים בלבד או בשילוב עם תרופות מקוים קודמים, כאשר מדובר בעצמת כאב גבוהה וכשלון טיפולים תרופתיים אחרים.

4.5. הרפס זוסטר חד ונויראלגיה פוסט הרפטית

הרפס חד עשוי להסתיים בהחלמה מלאה והעלמות הכאב או במעבר לנויראלגיה פוסט הרפטית. שכיחות הנויראלגיה עולה עם הגיל, ובקורלציה עם עוצמת הכאב בתקופה החדה. המעבר מהרפס חד לנויראלגיה פוסט הרפטית חל כחודש מתחילת הכאב והופעת הפריחה.

4.5.1 בחולים בהם הזוסטר החד מלווה בכאב עז – קו הטיפול הראשון כולל אופיואידים חזקים בשילוב נוגדי דלקת ותרופות אנלגטיות לא אופיואידיות (אקמול אופטלגין).

4.5.2 ניתן לשקול הפניית חולים עם זוסטר חד למרפאות כאב לצורך הזרקת סטרואידים אפידורלית.

4.5.3 תרופות הקו הראשון בנויראלגיה פוסט הרפטית כוללות תרופות טריציקליות, גאבאפנטין, פרהגאבאלין, ומדבקות לידוקאין 5%.

4.5.4 תרופות הקו השני: חומצה ולפרואית, משחת קפסיצין, טרמדול, אופיואידים.

4.5.5 קו שלישי: בהתבסס על יעילותן של הדולקסטין והונלפקסין במצבי כאב עצבי אחרים, יש מקום לשקול שימוש בהן בנויראלגיה פוסט הרפטית עמידה.

4.6. Complex Regional Pain Syndrome (CRPS)

תסמונת כאב אזורי (CRPS) המוכרת גם בשם RSD מופיעה בעקבות טראומה או קיבוע של גפה. בחלק מן המקרים התסמונת חולפת באופן עצמוני, אולם באחרים היא עלולה להיות קשה ולגרום לאובדן תפקודי מלא של גפה. מאחר ואין לדעת מראש לאיזה כיוון תתפתח התסמונת, מומלץ להתחיל בטיפול מיידית ולהפנות את המטופל בדחיפות למרפאת כאב בכל מקרה בו מועלה חשד לקיומה. על פי ההבנה הקיימת כיום מעורבים בהתפתחות התסמונת גורמים דלקתיים ועצביים ולכן **נדרש כבר בשלב מוקדם טיפול משולב** הכולל את המרכיבים הבאים:

- 4.6.1** החזרת תפקוד תוך הנעה מבוקרת של הגפה הפגועה. לטיפול הפיסיקלי חשיבות מירבית בתסמונת זו ויש להתחילו מוקדם!
- 4.6.2** שימוש בסטרואידים בשלב מוקדם (פרדניזון 30 מ"ג ליום לחמישה ימים וירידה מבוקרת תוך מספר שבועות בהמשך).
- 4.6.3** מתן תרופות המונעות ספיגת עצם כמו קלציטונין וביספוספונטים.
- 4.6.4** שימוש בתרופות נוגדות דלקת ובתרופות נוגדות חימצון.
- 4.6.5** הוספת משככי כאב על פי עוצמת הכאב: תרופות לא אופיואידיות לכאב חלש, אופיואידים חלשים לכאב בינוני או אופיואידים חזקים לכאב חזק.
- 4.6.6** מתן פרגבלין או גבהפנטין או דולוקסטין. תוך טיטרציה מהירה למינונים מקסימליים. אף שהעדויות ליעילותן בתסמונת זו מועטות, מומלץ לאפשר ניסיון טיפולי ארוך דיו (מספר שבועות לפחות) עם תרופות אלה על מנת לנטרל גם את הגורם העצבי.
- 4.6.7** שימוש באמצעים נוספים במקרים קשים, כולל מתן של מנה סוב-אנסטטית של קטמין, חסימות סימפטטיות, ושימוש בגרייה חשמלית של חוט השדרה.
- 4.6.8** יש צורך בטיפול פסיכולוגי בשלב מוקדם.

4.7. נירופתיות ממושטות (למעט בסוכרת ובמחלות ממאירות)

- כאב נירופתי ממושט הוא סבוך מוכר בנירופתיות דלקתיות (CIDP, vasculitis, hepatitis, AIDS), מטבוליות (Amyloidosis, thiamine deficiency, Fabry, paraproteinemia), טוקסיות (cisplatin, thalidomide), איסכמיות (collagen vascular disorders), נירופתיות פארא-ניאופלסטיות, והנורופתיה הסנסורית של הגיל המבוגר.
- רק בחלק ממצבים אלו קיים טיפול ספציפי, שאותו יש לתת בנוסף לטיפול היחודי בכאב הנורופתי.
- 4.7.1** תרופות קו ראשון כוללות נוגדי דיכאון טריציקליים. גבפנטין ופרגבלין הן חלופות במידה וטיפול בטרזיקליים אינו אפשרי או נכשל.
- 4.7.2** תרופות קו שני כוללות טרמדול, דולוקסטין, ונלפקסין, למוטריגיין וקרמזופין.
- 4.7.3** אופיואידים לבד או בשילוב עם תרופות מקווים קודמים מומלצים כקו טיפול שלישי.

4.8. כאב נוירופתי משני לפגיעות עצביות ממוקדות נוספות

כאב נוירופתי ממוקד מתפתח על פי רוב בעקבות ניתוח או חבלה אך עלול להופיע גם במצבים אחרים ולעיתים אפילו באורח עצמוני. בגלל האופי הממוקד של הכאב ניתן לשלב בטיפול התרופתי גם טיפולים מקומיים (טופיקליים).

4.8.1 קו ראשון: נוגדי דיכאון טריציקלים.

4.8.2 קו שני: פרגבלין, גאבאפנטין, דולקסטין. מומלץ לנסות כל אחת מהתרופות לפני מעבר לקו שלישי.

4.8.3 קו שלישי: ונלפקסין, טרמדול, אופיואידים חזקים, או שילובים בין תרופות.

4.8.4 בכל קו טיפול ניתן לשקול שילוב של משחת קפסיצין למרות שהעדויות לגבי יעילותה משכנעות פחות. חלופה נוספת הינה שימוש במדבקות לידוקאין 5% אם כי הן אינן רשומות בארץ.

4.8.5 יש מקום לשקול טיפול בקרבמזפין, פרוקסטין, טופירמט ולמוטריגין בחולים אשר לא הגיבו לקווי טיפול קודמים.

5. טבלה 1: מינונים מומלצים יומיים של תרופות להפחתת כאב נורופתי

משפחה	שם גנרי	שמות מסחריים	מינון יומי	מינון יומי	מינון יומי	מספר מנות ליום	הערות
נוגדי זינבאון טריציקליים	אמיטרפטילין	אלטורול, אלטרולט, טריפטל	10-25	75-150	1-2	מומלצת טיטרציה איטית	
	קלומיפרמין	מרוניל, אופרניל	10-25	75-150	1-2	מומלצת טיטרציה איטית	
	דזיפרמין	דפרקסן	25	75-150	1-2	מומלצת טיטרציה איטית	
	אימפרמין	פרמוניל	25	75-150	1-2	מומלצת טיטרציה איטית	
	דולוקסטיין	סימבלטה	30-60	120-60	1		
	ונלפקסין	אפקסור, ונלה.	75	225-75	2	אינה רשומה בהתוויה זו ואינה בסל לכאב עצבי	
נוגדי זינבאון וNRI	פרוקסטין	סרוקסט, פקסט	20	20-40	1		
נוגדי זינבאון SSRIs	קרבמזופין	טורטול, טרייל, טימוניל	200-400	400-800	2-3	בנויראלגיה טריגמינלית מניין עד 1800 מ"ג	
	גבפנטין	גבפנטין, נירונטין	300-400	900-3600	3		
	פרלבלין	ליריקה	75	150-600	2		
	לומטרזינין	למיקטל, למוגין	25	200-400	2	אינה רשומה בהתוויה זו ואינה בסל לכאב עצבי	
	טופרמט	טופמקס	25-50	100-400	2	אינה רשומה בהתוויה זו ואינה בסל	
	אוקסקרבופין	טרליפטין	300	600-1200	2	אינה רשומה בהתוויה זו ואינה בסל לכאב עצבי. בנויראלגיה טריגמינלית עיקשת ניתן לעלות למינון יומי של 2400 מ"ג	
	תומצה ולפריזאית	דלפט, ולפורל	200-400	600-1000	2-3		

(המשך בעמוד הבא)

5. טבלה ו: מינונים מומלצים יומיים של תרופות להפחתת כאב נוירופתי (דומשד)

משפחה	שם גנרי	שמות מסחריים	מינון יומי התחלתי (מ"ג)	מינון יומי מלא (מ"ג)	מספר מנות ליום	הערות
אופיואידים תלשים	טרמדול	טרמל, טרמדקס	25-50	200-400	2-4	תכשירים קצרי השפעה – עד 4 מנות יומיות. ארוכי השפעה-פעמיים ביום
	פרופופסקיפן	אלגוליון, פרקסול, פרטה, רוגען	60-150	65-390-	עד 3	תכשירים משולבים
	קודאין	קודאין, קודאקמול, רוקסט	10-20	20-60	עד 3	תכשירים משולבים
	אוקסקודון	אוקסקינוטין, אוקסיקוד, פרקוסט	10-20	10-50*	2-4	תכשירים קצרי השפעה – עד 4 מנות יומיות. ארוכי השפעה – פעמיים ביום
אופיואידים חזקים	מורפינ	MSP, MOR, MCR	20	20-60*	2-4	תכשירים קצרי השפעה – עד 4 מנות יומיות. ארוכי השפעה – פעמיים ביום
	פיטניל	מדבקות דורוגסיקן	25	25-100 מק"ג לשעה	כל 3 ימים	
	מטדון	מדבקות פנטה מטדון, אדולן	3-6	לשעה 3-24*	2-3	רישים התרופה מומלץ לרופאים בעלי ניסיון במתן אופיואידים

* מינונים מרביים המאושרים ע"י משרד הבריאות לכאב שממקורו אינו ממחלה ממתר. למתן מינון גבוה יותר נדרש אישור רוקח מתוג.

6. הנחיות לטיפול תרופתי בכאב נוירופתי בישראל – תקציר

להלן תקציר ההנחיות לטיפול תרופתי בכאב נוירופתי בישראל. התקציר מתייחס לבחירת התרופות המומלצות בהתאם לקווי הטיפול על-פי הגורם או מצב החולי האחראי לכאב הנוירופתי.

6.1 חלוקה על-פי מצב חולי

נוירופתיה סוכרתית (כואבת)

קו ראשון: נוגדי דיכאון טריציקליים

קו שני: פרגבלין, גאבאפנטין, דולוקסטין

- יש לנסות את כל התרופות לפני מעבר לקו שלישי

קו שלישי: ונלפקסין, טרמדול, אופיואידים חזקים או שילובים בין התרופות

נויראלגיה טריגמינלית

קו ראשון: קרבמזפין, אוקסקרבזפין

קו שני: גאבאפנטין ופרגבלין

כאב נוירופתי אצל חולי סרטן

לחולים עם מחלה ממארת פעילה

קו ראשון: שילוב אופיואידים עם גאבאפנטין או פרגבלין

קו שני: שילוב אופיואידים עם ונלפקסין או דולוקסטין

לא מומלץ שימוש בתרופות טריציקליות כקו ראשון כיוון שהטיטרציה שלהם איטית וממושכת.

כאב נוירופתי מרכזי

קו ראשון: תרופות טריציקליות

קו שני: פרגבלין, גאבאפנטין, למוטריגיין

- יש לנסות כל אחת מהתרופות במינון מקסימלי לפני מעבר לקו שלישי

קו שלישי: אופיואידים בלבד או בשילוב תרופות מקווים קודמים.

נויראלגיה פוסט הרפטית

קו ראשון: תרופות טריציקליות, גאבאפנטין, פרגבלין ומדבקות לידוקאין
קו שני: חומצה ולפראית, טרמדול, אופיואידים
קו שלישי: דולוקסטין, ונלפקסין

RSD ,CRPS (Complex Regional Pain Syndrome)

קו ראשון: סטרואידים, קלציטונין, ביפוספונטים, משככי כאב לא אופיואידים או אופיואידים
על-פי עוצמת הכאב
קו שני: פרגבלין, גאבאפנטין, דולוקסטין, בטיטרציה מהירה למינונים מקסימליים (מומלץ
ניסיון טיפול בן מספר שבועות)

נוירופתיות ממושטות (למעט סוכרת ומחלות ממאירות)

קו ראשון: תרופות טריציקליות, גאבאפנטין ופרגבלין
קו שני: טרמדול, דולוקסטין, ונלפקסין, למוטריגיין, קרבמזפין
קו שלישי: אופיואידים בלבד או בשילוב תרופות מקווים קודמים

כאב נוירופתי משני לפגיעות עצב ממוקדות

קו ראשון: תרופות טריציקליות
קו שני: פרגבלין, גאבאפנטין, דולוקסטין
● יש לנסות כל אחת מהתרופות לפני מעבר לקו שלישי
קו שלישי: ונלפקסין, טרמדול, אופיואידים או שילובים

6.2 תלוקה נל-פי סוג התרופה

מקום ברצף הטיפול במצבי חולי		קו ראשון	קו שני	קו שלישי	משפחה
אופיואידים	קודאין	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין
	אקסקוקודון	אקסקוקוונטין, אוקסקיקוד, פרקוסט	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין
	מורפין	MSP, MIR, MCR	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין
	פנטניל	מדבקות דורוגסיק, מדבקות פנטה	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין
	מסדון	מסדון, אדולק	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין
	אמיטריפטיילין	אלטרול, אלטרולט, טריפטל	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין
	קלומפרמין	מרוניל, אנפניל	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין
	דזיפרמין	דפרקסן	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין
	אמיפרמין	פרימוניל	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין, קודאקמול, רוקסט	קודאין
	נוגדי דיכאון טריציקליים				
	קו ראשון	קו שני	קו שלישי	קו שלישי	משפחה
	מחלה ממארת פעילה (בשילוב עם גאבאפנטין או פרגבלין)	מחלה ממארת פעילה (בשילוב עם ונלפקסין או דולקסטין)	מחלה ממארת פעילה (בשילוב עם תרופות אחרות)	מחלה ממארת פעילה (בשילוב עם תרופות אחרות)	משפחה

(המשך בעמוד הבא)

6.2 תלוקה על-פי סוג התרופה (המשד)

משפחה	שם גנרי	שמות מסחריים	קו ראשון	מקום בלצף הטיפול במצבי חולי	קו שלשי
נוגדי דיכאון SNRI	דולקסטיין	סימבלטה		נירופתיה סוכרתית; מחלה ממארת פעילה (בשילוב אופיואידים); CRPS; נירופתיות ממושטות; נירופתיה משנית לפגיעות עצב	נירופתיה סוכרתית (בשילוב עם תרופות אחרות); ניראלגיה פוסט הרפטית; נירופתיות ממושטות (בשילוב אופיואידים); נירופתיה משנית לפגיעות עצב (בשילוב עם תרופות אחרות)
	וולפקסין	אפקסור, וולה		מחלה ממארת פעילה (בשילוב אופיואידים); נירופתיות ממושטות	נירופתיה סוכרתית; ניראלגיה פוסט הרפטית; נירופתיות ממושטות (בשילוב אופיואידים); נירופתיה משנית לפגיעות עצב

6.2 חלוקה על-פי סוג התרופה (המשד)

מקום ברצף הטיפול במצבי חולי				
משפחה	שם גנרי	שמות מסחריים	קו ראשון	קו שני
מחלת	קורבמופין	טנרטול	נייראלגיה טריגמינלית	ניירופתיה סוכרתית; נייראלגיה טריגמינלית; כאב ניירופתי מרכזי; CRPS; ניירופתיה משנית לפגיעות עצב
	מאבאפטין	גאבאפטין, ניירונטין	מחלה ממארת פעילה (בשילוב אופיואידים); נייראלגיה פוסט הרפטית; ניירופתיות מפושטות	ניירופתיה סוכרתית; כאב ניירופתי מרכזי; CRPS; ניירופתיה משנית לפגיעות עצב
נוגדי פרילוס	פרגבלין	ליריקה	מחלה ממארת פעילה (בשילוב אופיואידים); נייראלגיה פוסט הרפטית; ניירופתיות מפושטות	ניירופתיה סוכרתית (בשילוב עם תרופות אחרות); כאב ניירופתי מרכזי (בשילוב אופיואידים); ניירופתיות מפושטות (בשילוב אופיואידים); ניירופתיה משנית לפגיעות עצב (בשילוב עם תרופות אחרות)
	למוטרירגין	למוקטל, למוגין	כאב ניירופתי מרכזי; ניירופתיות מפושטות	כאב ניירופתי מרכזי (בשילוב אופיואידים); ניירופתיות מפושטות (בשילוב אופיואידים)

7. רשימת ביבליוגרפיה

7.1 קווים מנחים והנחיות קליניות שפורסמו בספרות הישראלית והעולמית

1. Argoff CE et al. Consensus guidelines: Assessment diagnosis and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. Mayo Clinic Proceedings 2006; S1(4)S2-32
2. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force: EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurology 2006; 13: 1153-69.
3. Finnerup NB. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 2005; 118: 289-305.
4. Wolfe GI Trivedi JR: Painful peripheral neuropathy and its nonsurgical treatment. Muscle & Nerve 2004; 30: 3-19.
5. Shir Y, Birkahan J, Eisenberg E. Suggested guidelines for the use of opioid drugs in pain of non-malignant origin. Harefuah 138: 681-684; 2000 (Hebrew).

7.2 מאמרים בעלי חשיבות קלינית בנושא כאב נוירופתי

1. Alderson P, Green S, Higgins JPT, editors. Cochrane Reviewers' Handbook 4.2.2. 2003.
2. 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 Feb 8; 54(3): 564-74.
3. Attal N, Guirimand F, Brasseur L, Gaude V, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of IV morphine in central pain: A randomized placebocontrolled study. Neurology 2002; 58: 554-63.
4. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1831-6.
5. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. Pain 2004; 112: 299-306.

6. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Dahl MV, Millikan LE. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 265-70.
7. Beydoun A, Kutluay E. Oxcarbazepine. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3: 59-71.
8. 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: 481-6.
9. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-31.
10. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 265-7.
11. Capsaicin Study Group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. The Capsaicin Study Group. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2225-9.
12. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall. Brooke, Loeser JD. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96: 365-73.
13. Carrazana E, Mikoshiba I. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manag* 2003; 25: S31-35.
14. Chabal C, Jacobson L, Mariano A, Chaney E, Britell CW. The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 1992; 76: 513-7.
15. Chad DA, Aronin N, Lundstrom R, McKeon P, Ross D, Molitch M, Schipper HM, Stall G, Dyess E, Tarsy D. Does capsaicin relieve the pain of diabetic neuropathy? *Pain* 1990; 42: 387-8.
16. Chadda VS, Mathur MS. Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India* 1978; 26: 403-6.
17. Chiou-Tan FY, Tuel SM, Johnson JC, Priebe MM, Hirsh DD, Strayer JR. Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 1996; 75: 84-7.
18. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310: 452-4.
19. DeAngelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Maruise A, Overbeke AJPM, Schroder TV, Sox HC, Von Der Weyden MB. Clinical Trial Registration. A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *JAMA* 2004; 292: 1363-4.

20. Dejgard A, Petersen P, Kastrup J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988; 1: 9-11.
21. DelleMijn PL, Vanneste JA. Randomised double-blind active-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997; 349: 753-8.
22. Detsky AS, Naylor CD, O'Rourke K, McGeer AJ, L'Abbe KA. Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 255-65.
23. Drewes AM, Andreassen A, Poulsen LH. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 1994; 32: 565-9.
24. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1274-83.
25. Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, Haim T, Yarnitsky D, The NMDA (Nmethyl-D - aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 1998; 2: 321-7.
26. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 57: 505-9.
27. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JPT, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 140-9.
28. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA, Wender DB, Rowland KM, Molina R, Cascino TL, Vukov AM, Dhaliwal HS, Ghosh C, Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2974-80.
29. Estanislao L, Carter K, McArthur J, Olney R, Simpson D and the Lidoderm-HIV Neuropathy Group. A randomized controlled trial of 5% lidocaine gel for HIV-associated distal symmetric polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37: 1584-6.
30. Finnerup NB, Biering-Sorensen F, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, Kristensen AD, Sindrup SH, Bach FW, Jensen TS. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2005 May; 102(5): 1023-30.
31. Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96: 375-83.
32. 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: 254-63.

33. 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: 533-8.
34. Galer BS, Twilling LL, Harle J, Cluff RS, Friedman E, Rowbotham MC. Lack of efficacy of riluzole in the treatment of peripheral neuropathic pain conditions. *Neurology* 2000; 55: 971-5.
35. Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5% effectively treats efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain* 2002; 18: 297-301.
36. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-34.
37. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927-34.
38. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-18.
39. Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, Rodriguez-Rivera G, 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.
40. 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: 251-2.
41. Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, Straube E, Schielke E. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260-6.
42. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofria P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, Kamin M. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-6.
43. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg* 2001; 92: 488-95.
44. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001; 90: 47-55.
45. ICH Guideline for Good Clinical Practice. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1997.

46. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
47. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J pharmacol* 2001; 429: 1-11.
48. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003; 102: 1-8.
49. Jorgensen A, Bach KF, Friis K. Good Clinical Practice is now Obligatory in Academic Clinical Drug Research in the European Union. *Pharmaco Toxicol* 2004; 94: 57-8.
50. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1996; 64: 293-302.
51. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1757-62.
52. Kemper CA, Kent G, Burton S, Deresinski SC. Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebocontrolled, crossover treatment trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19: 367-72.
53. Kieburtz K, Simpson D, Yiannoutsos C, Max MB, Hall CD, Ellis RJ, Marra CM, McKendall R, Singer E, Dal Pan GJ, Clifford DB, Tucker T, Cohen B and the AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *Neurology* 1998; 51: 1682-8.
54. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. Use of side effects. *Arch Neurol* 1968; 19: 129-36.
55. Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, Gaughan AM, Smoller B, Gracely RH, Dubner R. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther.* 1990; 47: 305-12.
56. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes – a randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 248-52.
57. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK, Garg P. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 2004; 97: 33-8.
58. Kochar DK, Garg P, Bumb RA, Kochar SK, Mehta RD, Beniwal R, Rawat N. Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 2005; 98: 29-34.

59. Kondziolka D, Lemley T, Kestle JR, Lunsford LD, Fromm GH, Jannetta PJ. The effect of single-application topical ophthalmic anesthesia in patients with trigeminal neuralgia. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg* 1994; 80: 993-7.
60. Kvinesdal B, Molin J, Frøland A, Gram LF. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *J Am Med Assoc* 1984; 251: 1727-30. L'Abbe KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med* 1987; 107: 224-33.
61. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36.
62. Lesser H, Sharma U, Lamoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63: 2104-10.
63. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogun TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 743-51.
64. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, Litchy WJ, O'Brien PC. Double blind, placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 1995; 62: 163-8.
65. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle SN, Mann RD. Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 881-6.
66. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, Skipka G, Zenz M, Tegenthoff M. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain – results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 103: 277-83.
67. 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: 589-96.
68. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988; 38: 1427-32.
69. Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, Meister B, Gracely R, Smoller B, Dubner R. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991; 45: 3-9.
70. 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: 1250-6.
71. McCleane G. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 1999; 89: 985-8.

72. McCleane G. 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1999; 83: 105-7.
73. McCleane G. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 574-9.
74. 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 intergral n-of-1 design. *Pain* 1994; 59: 127-33.
75. McQuay H, Moore A. An evidence-based resource for pain relief. Oxford: Oxford University Press; 1998.
76. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047-52.
77. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217-27.
78. Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, Bogousslavsky J, Baron R. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2003; 106: 151-8.
79. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354: 1896-900.
80. Moher D, Schulz KF, Altman D: CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials). The CONSORT statement: Revised Recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987-91.
81. 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. *Palliative Medicine* 2003; 17: 576-87.
82. Moore RA, Gavaghan DJ, Edwards JE, Wiffen P, McQuay HJ. Pooling data for Number Needed to Treat: no problems for apples. *BMC Medical Research Methodology*; 2002; (2): 2.
83. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931-7.
84. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Constantine T, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and potherpetic neuralgia. *Neurology* 1997; 48: 1212-8.

85. Nicol CF. A four year double-blind study of tegretol in facial pain. *Headache* 1969; 9: 54-7.
86. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AG, Jensen TS. Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: A randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg* 2000; 91: 960-6.
87. Oskarsson P, Ljunggren JG, Lins PE. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. The Mexiletine Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 1594-7.
88. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 62: 285-8.
89. Paice JA, Ferrans CE, Lashley FR, Shott S, Vizgirda V, Pitrak D. Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: 45-52.
90. Panerai AE, Monza G, Movilia P, Bianchi M, Francucci BM, Tiengo M. A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. *Acta Neurol Scand* 1990; 82: 34-8.
91. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Travison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2002; 59: 1015-21.
92. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, Vinik AI. for the CAPSS-141 Study group. *Neurology* 2004; 63: 865-73.
93. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 234-41.
94. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-24.
95. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux I, Bockbrader H. Relief of painful diabetic neuropathy with pregabalin: A randomized, placebocontrolled trial. *J Pain* 2005; 6 (4): 253-60.
96. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, Campbell KM, Smith DG, Jensen MP. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehab* 2004; 85: 1-6.
97. Rockliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1966; 15: 129-36.

98. Rogvi-Hansen B, Gram L. Adverse effects of established and new antiepileptic drugs: an attempted comparison. *Pharmac Ther* 1995; 68: 425-34.
99. Rosenstock J, Tuchmann M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628-38.
100. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991; 41: 1024-8.
101. Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1995; 37: 246-53.
102. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for postherpetic neuralgia. *Pain* 1996; 65: 39-44.
103. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-42.
104. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110: 697-706.
105. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969; 5: 215-8.
106. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M. Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.
107. Sang CN. NMDA-receptor antagonists in neuropathic pain: experimental methods to clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 2000; 19: S21-5.
108. Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. Efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002; 96: 1053-61.
109. Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 196-9.
110. Scheffler NM, Sheitel PL, Lipton MN. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *J Am Pediatr Med Assoc* 1991; 81: 288-93.

111. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001; 57: 1583-8.
112. Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557-66.
113. Shlay JC, Chaloner K, Max MB, Flaws B, Reichelderfer P, Wentworth D, Hillman S, Brizz B, Cohn DL. the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy. *JAMA* 1998; 280: 1590-5.
114. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Nurology* 2000; 54: 2115-9.
115. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, Baird BJ, Barrett P, Hammer AE. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1508-14.
116. Sindrup SH, Gram LF, Brøsen K, Eshøj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990; 42: 135-44.
117. Sindrup SH, Gram LF, Skjold T, Grodum E, Brøsen K, Beck-Nielsen H. Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 683-91.
118. Sindrup SH, Tuxen C, Gram LF, Grodum E, Skjold T, Brøsen K, Beck-Nielsen H. Lack of effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 251-5.
119. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brøsen K, Aaes-Jørgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 547-52.
120. 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.
121. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brøsen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90.
122. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacological treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55: 915-20.

123. Sindrup SH, Madsen C, Bach FW, Gram LF, Jensen TS. St. John's wort has no effect on pain in polyneuropathy. *Pain* 2000; 91: 361-5.
124. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284-9.
125. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic and Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2005; 96: 399-409.
126. Smith LA, Oldman AD, McQuay HJ, Moore RA. Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. *Pain* 2000; 86: 119-32.
127. Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, Federlin K. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1550-5.
128. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial.. *BMJ* 2004; 329: 253-57.
129. Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with longterm follow-up. *Diabetes Care* 1992; 15: 8-14.
130. Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002; 6: 17-24.
131. Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U. The Topiramate Diabetic Neuropathic Pain Study Group. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 221-31.
132. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-90.
133. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindström T, Thorell L-H. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997; 13: 313-23.
134. Wallace MS, Magnuson S, Ridgeway B. Efficacy of oral mexiletine for neuropathic pain with allodynia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 459-67.
135. Wallace MS, Rowbotham M, Bennett GJ, Jensen TS, Pladna R, Quessy S. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled crossover evaluation of a short course of 4030W92 in patients with chronic neuropathic pain. *J Pain* 2002; 3: 227-33.

136. Wallace MS, Rowbotham MC, Katz NP, Dworkin RH, Dotson RM, Galer BS, Rauck RL, Backonja MM, Quessy SN, Meisner PD. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a glycine antagonist in neuropathic pain. *Neurology* 2002; 59: 1694-700.
137. Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32: 671-3.
138. Watson CP, Evans RJ. The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 1992; 51: 375-9.
139. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993; 15: 510-26.
140. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-41.
141. 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: 71-8.
142. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *S Afr Med J* 1974; 48: 869-72.
143. Wright JM, Oki JC, Graves III L. Mexiletine in the symptomatic treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 29-34.
144. Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. *Life Sci* 2004; 74: 2605-10.
145. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73: 223-30.