

Nöropatik Ağrıda Antikonvülzanlar

Erkan Taner Karagöz*

*Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Düzce

Bu çalışmada nöropatik ağrının patogenezi değerlendirilmiş ve tedavide kullanılan antikonvülzanlar gözden geçirilmiştir.

Periferik veya santral kökenli olsun, nöropatik ağrı sinir sisteminin hasarlanmış bölgesinde varolan nöronal hipereksitabilite ile karakterizedir. Periferik nöropatik ağrıda, hasarlı sinir sonlanmalarında bulunan sayısı kısmen artmış ve yeni sodyum kanalları nedeniyle anormal spontan ve artmış uyarılmış aktivite sergilerler. Santral ağrıda, spontan ve uyarılmış ağrı en iyi nöronal hipereksitabilite ile açıklanır. Periferik hipereksitabilite periferik nosiseptör, dorsal kök gangliyonlar, spinal kord arka boynuzu, ve beyin seviyesindeki bir seri moleküler değişikliğe bağlıdır. Bu değişiklikler arasında sodyum kanallarının anormal ekspresyonu, glutamat reseptörlerinde artmış aktivite, γ -aminobütirik asid (GABA-erjik) inhibisyonadaki değişiklikler, ve hücreye kalsiyum girişindeki değişim vardır.

Nöropatik ağrıdaki nöronal hipereksitabilite ve benzer moleküler değişiklikler bazı epilepsi tiplerindeki hücre değişimleriyle ortak özelliklere sahiptir. Bu durum, nöropatik ağrıda antiepileptik kullanımına yol açmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nöropatik ağrı, Mekanizma, Antikonvülzan

Anticonvulsants in Neuropathic Pain

Pathogenesis of neuropathic pain was overviewed and anticonvulsants used for alleviation were reviewed.

Neuropathic pain, whether of peripheral or central origin, is characterized by a neuronal hyperexcitability in damaged nerve endings. Neuropathic pain of peripheral origin exhibit abnormal spontaneous and increased evoked activity, partly due to an increased and novel expression of sodium channels. In central pain, the spontaneous pain and evoked pain are also best explained by a neuronal hyperexcitability in dorsal root ganglia, in the dorsal horn of spinal cord, and in the brain. These changes include abnormal expression of sodium channels, increased activity at glutamate receptor sites, changes in γ -aminobutyric acid (GABAergic) inhibition, and alteration of calcium influx into cells.

The neuronal hyperexcitability and corresponding molecular changes in neuropathic pain have many features in common with cellular changes in certain forms of epilepsy. This has led to the use of anticonvulsant drugs for the treatment of neuropathic pain.

Key Words: Neuropathic pain, Mechanism, Anticonvulsant

Nöropatik ağrı, ya da periferik veya santral sinir sistemi hastalık veya hasarlarından kaynaklanan ağrı, diyabetik nöropati, trigeminal nevralsi, postherpetik nevralsi ve spinal kord hasarını da içine alan heterojen bir gruptur. Nöropatik ağrının gerçek prevalansı, yeterli epidemiyolojik çalışmaların olmaması nedeniyle tam olarak bilinmemektedir. Halihazırdaki tahminler ABD'de %1,5 ve İngiltere'de %1 olduğunu göstermektedir¹. Periferik ve santral sinir sisteminde meydana gelen hasarın, hasarlı bölgeden bilgi temin eden spinal kord ve beyin yapılarında nörobiyolojik olaylar dizisini başlattığı kabul edilmiştir. Bu değişiklikler arasında aşırı ve uzamış ağrı, çeşitli tiplerde uyarılmış ağrı, ve uzak dokulara yayılım gösteren ağrı vardır^{2,3,4}. Kronik ağrıda altta yatan farklı mekanizmalar mevcuttur, bu konudaki gelişmeler ve tedavide kullanılan yeni antikonvülzanlar gözden geçirilmiştir.

SINIFLAMA

Nöropatik ağrı kanserden diyabete kadar uzanan etiyolojik olarak farklı hastalıkların oluşturduğu heterojen bir gruptur ve hastalık periferik sinirlerden beyne kadar her yerden kaynaklanıyor olabilir (Tablo 1).

Etiyoloji ve anatomik yerleşimdeki heterojenliğe rağmen, nöropatik ağrının, duyu kaybı olan bölgede olmak, uyarıdan bağımsız veya bağımlı olabilme, hipereksitabilite, ağrı sonrası duyum, sumasyon, ve sempatik tutulum gibi ortak özellikleri vardır^{2,3}. Bu semptom ve bulguların kombinasyonu, santral sinir sisteminde normal seyirli girdilerini kaybetmiş birinci-, ikinci-, veya üçüncü-sıra nöronların duyarlı hale gelmesiyle uyumludur. Nöropatik ağrı durumlarında, bu seyirdeki girdi farklılaşmış aferent girişleriyle yer değiştirmiştir. Gerçekte, sensitizasyon günümüzde kalıcı nöropatik ağrıda altta yatan fenomen olarak kabul edilmektedir.⁴

Tablo 1. Etiyoloji ve anatomik yerleşime göre nöropatik ağrı sınıflaması

Perifer	Spinal	Beyin
Nöropatiler	Multipl skleroz	Sirengobulbi
Travmatik sinir hasarı	Spinal hasar	İnme
Pleksus avülzyonu	Miyelopatiler	Multipl skleroz
Ampütasyon	İskemik lezyonlar	Parkinson
Nöralji	Sirengomyeli	hastalığı
Bası (e.g. kanser)	Kordotomi	
HIV enfeksiyonu	Kanser basısı	
Poliradikülit		

Hayvan ve insan çalışmaları sonucunda, spontan ve uyarılmış fenomenin altta yatan mekanizmaları aşağıdaki gibidir: hasarlı aksonlarda veya nosiseptörlerdeki patolojik aktivite spinal kord ve beyinde santral işlemci nöronlarda sekonder değişikliklere yol açarak, aşırı eksitabilite ve uyarılmış ağrıya neden olur.²

Nöropatik ağrıdaki gibi uzun süreli C lifi kaybı, dorsal boynuzdaki geniş miyelinli liflerin tomurcuklanması ve nosiseptif liflerin en yoğun olarak bulunduğu dış laminayı işgal etmesi şeklinde bir anatomik reorganizasyona neden olur. Bu reorganizasyonun ciddi nosiseptör fonksiyon bozukluğuna rağmen fırçayla ortaya çıkan deri allodinisine neden olduğu varsayılır.

Spontan ağrı ve allodininin muhtemel bir nedeni olan sinir gövdesi inflamatuvar reaksiyonları primer aferent nosiseptörlerde ektoptik aktiviteye yol açabilir.⁵

Sempatik sinir sisteminde artmış aktivite, sempatik sonlanmalardan noradrenalin salınımına, aferent nosiseptif nöronlardaki duyarlı nosiseptörlerde aktivite artışına ve ağrı ve allodininin devamlılığına yol açan yeni reseptör ekspresyonuna neden olabilir.⁶

Kronik ağrıyı uyarıdan bağımsız (devam eden) ağrı veya uyarıya bağımlı (uyarılmış) ağrı şeklinde ayırt etmenin kullanışlı bir yolu basit klinik testler

kullanmaktır. Bu yaklaşım, en azından teorik olarak, nöropatik ağrıya yönelik uygun bir tedavi planı yapılmasını olanaklı kılar. Ancak, belirli noktaları akılda tutmak gerekir. Bir hastada çeşitli semptom ve bulgular aynı anda bulunabilir, ve aynı tür ağrıya sahip farklı hastalarda, belli bir ilaca karşı farklı cevaplar alınabilir. Bunun yanında, aynı hastalığa sahip hastalar farklı semptomlar sergileyebilir. Son olarak, mekanizmaların nasıl semptomlara dönüştüğü halen belli değildir, ve bu nedenle, semptomla yönelik yapılan bir tedavi planının başarısını önceden tahmin edebilmek mümkün olmayabilir.¹

Nöropatik ağrıdan sorumlu moleküler değişiklikler şunlardır: periferde sodyum kanalı birikimi ve yeni ekspresyonu; özellikle glutamat reseptör N-metil-D-aspartat alt popülasyonunda artmış aktivite; γ -aminobütirik asid (GABA-erjik) inhibisyonunda azalma; kalsiyum hücreye geçişindeki değişiklikler.⁵ Bu moleküler değişiklikler, aralarında antikonvülzanların önemli bir grup oluşturduğu, çok sayıda ilaçla geri çevrilebilir.

TEDAVİ

Nöropatik ağrı için ilaç seçiminde en yararlı yöntem sistematik değerlendirmelere başvurarak mevcut en iyi ilaçları seçmektir. Bu manada, “numbers-needed-to-treat, NNT” güvenilir bir ölçüt olarak kabul edilmektedir.⁷ NNT, tek bir hastada, ağrının şiddetinde en az %50 azalma sağlayan ilaçla tedavi edilmesi gereken hasta sayısı olarak tanımlanır. Bu metod çeşitli ilaçları ve hastalıkları karşılaştırabilmeyi olanaklı kılmaktadır. Genelde NNT, ağrının %50’den fazla oranda geçmesi için kullanılan bir tabirdir çünkü kolaylıkla anlaşılabilir ve çoğu vakada kabul edilebilir bir klinik etki olarak görülür. Ancak, ağrının % 25 ve %75 oranında kesilmesi için de NNT belirlenebilir.⁷

Antikonvülzan ilaçlar antiepileptik etkilerinin yanında, özellikle nöropatik ağrı olmak üzere çeşitli kronik ağrı durumları için de kullanılmaktadırlar. Prototipik antikonvülzan ajanlar karbamazepin ve fenitoin, trigeminal nevralji tedavisinde, ağrı ataklarının zamansal profili ve ani doğasının nöbetlere benzetilmesi nedeniyle, ilk kez kullanılan ilaçlar olmuşlardır. Takiben, liste trigeminal nevraljiden başka ağrı durumlarını da içerecek şekilde uzamıştır, ve kullanılan antikonvülzan çeşidi de artmıştır (Tablo 2). Bu ilaçların bir kısmının, hasarlı sinir sonlanmalarından ve dorsal kök gangliyonlardan çıkan ektoptik deşarjları, sodyum kanal blokajı yoluyla azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaçlar arasında karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, lamotrijin,

tiagabin, topiramet, ve felbamet vardır. Tablo 3'de çeşitli antiepileptik ilaçların ortak etki mekanizmaları özetlenmiştir.

Tablo 2. Nöropatik ağrıda kullanılan antikonvülzanlar

Fenitoin
Karbamazepin
Okskarbazepin
Lamotrijin
Valproik asit
Gabapentin
Pregabalin
Tiagabin
Felbamet
Topiramet
Benzodiazepin

Tablo 3. Farklı antikonvülzanların ortak etki mekanizmaları

Olası analjezik etki mekanizması	İlaç
Na kanal blokleri	gabapentin, lamotrijin, karbamazepin, valproat
Ca kanal blokleri	gabapentin, lamotrijin, karbamazepin, valproat
GABA artışı	gabapentin, karbamazepin, valproat

Fenitoin

Fenitoin, zar stabilize edici etkisini sodyum kanallarını bloke ederek gösterir, ve genelde fenitoinin ağrı liflerinin nöronal eksitabilitesini bu mekanizmayla azalttığı söylenir. Fenitoin trigeminal nevraljide kullanılan ilk ilaçtır, ancak fenitoin için randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Buna rağmen, son zamanlarda yapılan bir çalışma intravenöz fenitoin infüzyonunun, trigeminal nevralsi de dahil olmak üzere nöropatik ağrı ataklarını azalttığını göstermiştir.⁸

Diyabetik nöropati için iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü, crossover fenitoin çalışması mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde fenitoin plasebodan 2.1 NNT ile üstün bulunmuşken.⁹ (Tablo 4), diğer çalışmada aynı sonuç elde edilememiştir.¹⁰ Bugün, kronik nöropatik ağrılar için fenitoin kullanımı yan etkileri (sedasyon ve motor bozukluklar) ve kompleks farmakokinetik profili nedeniyle sınırlıdır. Önerilen kullanım 200 – 350 mg tek doz şeklindedir. İntravenöz infüzyon

Tablo 4. Çeşitli nöropatik durumlarda farklı antikonvülzanların NNT'si

Antikonvülzan	Ağrılı nöropati	Postherpetik nevralsi	Periferik sinir hasar ağrısı	Trigeminal nevralsi	Santral nöropatik ağrı
Fenitoin	2.1	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor
Karbamazepin	3.3	bilinmiyor	bilinmiyor	2.6	3.4
Okskarbazepin	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor
Gabapentin	3.7	3.2	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor
Lamotrijin	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	2.1	bilinmiyor
Topiramet	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor	bilinmiyor

yapılabilmesi nöropatik ağrı akut atağında kullanımda tercih edilmesi için bir nedendir.

Karbamazepin ve okskarbazepin

Mekanizmasının sodyum kanallarının yenilenme hızını düşürme, zayıf L-tipi kalsiyum kanal antagonist etki, ve N-metil-D aspartat yanıtlarını inhibe etme olduğu gösterilmiştir. Nöropatik ağrıda antikonvülzan kullanımına dair geniş derlemeler hazırlanmıştır.^{8,12-14} 20 randomize, kontrollü çalışmanın sistematik gözden geçirilmesinde; trigeminal nevralsi hastalarının %70'inin karbamazepinden fayda gördüğü ve plasebo ile karşılaştırıldığında diyabetik nöropati ağrısında da belirgin düzelme sağlandığı saptanmıştır.⁷ Karbamazepinin diyabetik nöropatide trigeminal nevralsidekinden daha az etkili olduğu klinik bir gözlemdir. Ağrılı diyabetik nöropatide, karbamazepinin NNT'si 3.3'dür (tablo 4), ancak bu sadece bir klinik çalışmada belirlenmiş bir değerdir.⁴ NNT'nin hesaplanamadığı ve nispeten daha düşük doz karbamazepinin kullanıldığı (600 mg/gün) diğer bir çalışmada, karbamazepinin plasebodan bir farkı olmadığı görülmüştür.

Trigeminal nevralsi için birinci tercih ilaç olan karbamazepinin üç plasebo kontrollü çalışması yapılmıştır.⁴ Trigeminal nevralside, karbamazepinin NNT'si 2.6'dır. "Number-needed-to-harm, NNH" (bir hasta bir yan etki geliştirene kadar tedavi edilebilen hasta sayısı olarak tanımlanır) minör yan etkiler için 3.4 ve ciddi yan etkiler için 24 olarak hesaplanmıştır. Sık yan etkiler uyku hali, diplopi, bulanık görme, bulantı ve kusmadır. Yaşlı hastalarda, kardiyak hastalık, su tutulumu, düşük ozmolalite, ve hiponatremi karbamazepinle tedaviyi komplike edebilir. Okskarbazepinin karbamazepine göre daha iyi bir yan etki profiline sahip olduğu bildirilmektedir ve çoğu Batı ülkesinde trigeminal nevralsi için artık ilk tercih ilaçtır. Ancak, okskarbazepinin trigeminal nevralsi veya diğer nöropatik ağrı durumlarındaki etkisi hakkında kontrollü çalışmalar yoktur. Okskarbazepinin karbamazepine tercih edilmesi okskarbazepinin epilepsideki etkinliğine bağlı olabilir.

Trigeminal nevralsi hastalardaki üç çalışmada, karbamazepin tizanidin, tokainid, ve pimozidle karşılaştırılmıştır. Karbamazepin tizanidinden daha etkili, tokainidle aynı etkiye sahip ve pimozidten daha etkisiz bulunmuştur¹². Karbamazepin santral nöropatik ağrıda da çalışılmıştır. Çift-kör, plasebo kontrollü amitriptilinin de kullanıldığı bir çalışmada, karbamazepinin amitriptilinden daha az etkili olduğu ve plasebodan farklı etkiye sahip olmadığı bulunmuştur¹³. Ancak, bu çalışma küçük bir hasta grubu ile yapıldığı için, yetersizlik buna bağlı olabilir.

İlacın yan etkileri arasında sedasyon, başdönmesi, yürüyüş bozukluğu ve hematolojik değişiklikler vardır. Mikrozomal enzim sisteminin indüksiyonu ilaç metabolizmasını da etkileyebilir. Karbamazepinle bir doz-etki ilişkisi varmış gibi görünür, ve yan etkilere duyarlı kişilerde terapötik plazma konsantrasyonunu elde etmek zor olabilir. Etkiyle yan etki arasındaki denge konusu trigeminal nevralsi yaşlı hastalarda özel önem taşır. Bu hastaların dikkatli kontrolü ve takibi gerekir.

Önerilen doz 400 – 1000 mg karbamazepin veya eşdeğeri olan 600 – 1500 mg okskarbazepindir.

Lamotrijin

Lamotrijin, voltaj bağımlı sodyum kanallarının yenilenme hızını düşürerek ve presinaptik nöronlardan glutamat salınımını engelleyerek etki eden yeni bir antikonvülzandır. Trigeminal nevralside ek tedavide kullanılmaktadır ve NNT'si 2.1'dir¹⁶. Son zamanlarda ağrılı diyabetik nöropatide yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, yavaş doz artırımı şeklinde düzenlenen bir tedavi planında (25 mg'dan 400 mg'a yavaş çıkılması) 200 mg'ın üzerine çıktığında lamotrijinin plaseboya göre çok daha etkin olduğu görülmüştür¹⁷. Bir HIV nöropatisi çalışmasında, lamotrijin plasebodan daha etkili bulunmuştur, ancak beş hasta döküntü nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmadan ayrılma hızına katkı sağlayan diğer bir etmen uzun titrasyon süresidir (çalışmaya alınan 42 hastadan 13'ü)¹⁸. Lamotrijinin santral nöropatik ağrıda da etkisi görülmüştür. Çift-kör, plasebo kontrollü, crossover bir çalışmada, inme sonrası ağrısı olan 30 hastada, lamotrijinin 200 mg/gün dozda plaseboyla karşılaştırıldığında ağrıda belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (ortalama %30 düşüş)¹⁹. İlginc olan nokta, lamotrijin yalnız ağrıyı azaltmakla kalmamış, ağrının global değerlendirilmesi ve soğuk uyarımına (aseton damlası) cevap da azaltmıştır. En sık yan etkiler baş dönmesi ve uyku halidir.

Önerilen doz 200 – 400 mg/gündür ve 2x1 tb şeklinde kullanımı önerilir.

Valproik asid

Valproik asidin beyin GABA miktarını artırdığı, voltaj bağımlı sodyum kanallarının repolarizasyon fazını uzattığı, ve T – tipi kalsiyum kanallarını zayıf bloke ettiği gösterilmiştir. Primer jeneralize epilepside etkili olduğu açıksa da, nöropatik ağrıda etkili olduğunu gösteren herhangi bir çalışma yoktur.

Gabapentin

Gabapentin GABA'nın yapısal analogu olarak geliştirilmesine rağmen GABA reseptörleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur ve GABA geri alımını etkilemez. Ancak gabapentinin Ca⁺⁺ kanallarının $\alpha 2\delta$ -alt ünitesine bağlandığı bilinmektedir⁵. Bunun yanında dallı zincirli amino asit transferazı inhibe ettiği, plazma 5- hidroksitriptamin düzeyini artırdığı, ve glutamat nörotoksitesine karşı koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Gabapentin, iki plasebo kontrollü çalışmada postherpetik nevralsi ve ağrılı diyabetik nöropati için 8 haftalık süreyle, ve 900-3600 mg aralığında dozaj titrasyonu yapılarak kullanılmıştır^{20,21}. Her iki çalışmada da çok sayıda hastayı içermektedir (165 ağrılı diyabetik nöropatik; 229 postherpetik nevralsi) ve gabapentinle ağrıda belirgin düzelmelerin yanında (Ortalama Ağrı Skorunda ağrılı diyabetik nöropati başlangıç değeri 6.4, son değer 3.9; postherpetik nevralsi başlangıç değeri 6.3, son değer 4.2) ruh hali, uyku bozukluğu ve hayat kalitesinde de belirgin düzelmeler elde edilmiştir.

Daha sınırlı iki ağrılı diyabetik nöropati çalışmasında, gabapentin plasebo²² ve amitriptiline²³ karşılaştırılmıştır. Ağrıyı azaltmada gabapentin, ilk çalışmada (900 mg/gün) plaseboyla benzer etki gösterirken, ikinci çalışmada ise (900-1800 mg) amitriptiline (25-75 mg) yakın etki göstermiştir. Gabapentin genelde iyi tolere edilebilir; yan etkileri arasında başdönmesi, uyku hali ve ayak ödemi vardır.

Topiramet

Topiramet çeşitli etki mekanizmalarına sahip yeni bir antikonvülzandır. Voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ettiği, GABA'eriik baskılamayı artırdığı, AMPA ve kainat reseptörleri yoluyla eksitator glutamati engellediği, karbonik anhidraz izoformlarını inhibe ettiği, ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını

engellediği gösterilmiştir. Bu etki mekanizmaları ışığında, topiramate nöropatik ağrıda rol alan çeşitli mekanizmaları baskılamak için uygun olmalıdır. İlk olarak 27 hastalık küçük bir, çift-kör, plasebo kontrollü ağırlı diyabetik nöropati çalışmasında, 400 mg'a kadar çıkılan dozda ağrıyı giderdiği tespit edilmiş,²⁴ diğer bir çalışmada amitriptiline karşılaştırılmış ve aynı etkiyi daha az sedasyonla sağlamıştır¹.

Diğer ilaçlar

Diğer antikonvülzanlar da nöropatik ağrıda kullanılabilir. Bunlar arasında (bazılarıyla halen sürmekte olan çalışmalar vardır), pregabalin, klonazepam, felbamat, tiagabin, ve vigabatrin sayılabilir. Klinik çalışmalar gelecekte hangilerinin nöropatik ağrıda kullanılabileceğini gösterecektir.

KAYNAKLAR

1. Chong SM, Bajwa HZ. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: S4-11.
2. Koltzenburg M. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1998; 67: 307-316.
3. Jensen TS, Gottrup H, Kasch H, Nikolajensen L, Terkelsen AJ, Witting N. Has basic research contributed to chronic pain treatment? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001a; 45: 1128-1135.
4. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001b; 429: 1-11.
5. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *European Journal of Pain*. 2002; 6(SupplA): 61-68.
6. Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999; 353: 1610-1615.
7. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain of pain. *Science* 2000; 288: 1765-1768.
8. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *Br Med J* 1995; 311: 1047-1052.
9. Mc Lean GJ. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 1999; 89: 985-988.
10. Chadda VS, Mathur MS. Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Ass Phys Ind* 1978; 26: 403-406.
11. Saudek CD, Werns S, Reidenberg M. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22: 196-199.
12. Backonja M-M. Anticonvulsants (antineuropathies) for neuropathic pain syndromes. *Clin J Pain* 2000; 16 (Suppl 2): S67-S72.
13. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacological treatment of pain in polyneuropathy. *Pain* 1999; 83: 389-400.
14. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacological treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology* 2000; 55: 915-920.
15. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain- controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36.
16. Zakrzewska JM, Chaudry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled trial. *Pain* 1997; 73: 223-230.
17. Eisenberg E, Alon N, Ishay A. Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arch Intern Med* 1999; 159:1931-1937.
18. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000; 54: 2037-2038.
19. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central post-stroke pain: A randomised controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-190.
20. Backonja M-M, Beydon A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LeMoreaux L, Garofalo E, for the Gabapentin Diabetic Neuropathy Study Group. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831-1836.
21. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller I, for the Gabapentin study group. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomised controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842.
22. Grorson K, Schott C, Herman R, Roper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 251-252.
23. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931-1937.
24. Edwards KR, Glantz MJ, Button J, Norton JA, Whittaker T, Cross N. Efficacy and safety of topiramate in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind placebo-controlled study. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 54):A81.

Yazışma Adresi

Yrd.Doç.Dr.Erkan Taner Karagöz

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Düzce Tıp Fakültesi Nöroloji AD, 81640 Konuralp, Düzce

Tel : 380 541 41 07

Faks : 380 541 41 05

E-Posta : etkarakoz@yahoo.com