

Krzysztof Brzeziński^{1, 2}, Wojciech Sodolski¹, Andrzej Horoch^{3, 4}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Toksykologii Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie

²Poradnia Leczenia Bólu Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie

³Przychodnia Chorób Zawodowych Wsi Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie

⁴Akademia Medyczna w Lublinie

Zastosowanie gabapentyny i tramadolu w leczeniu neuralgii popółpaścowej. Doniesienie wstępne

Gabapentin and tramadol for the treatment of postherpetic neuralgia. Preliminary study

Streszczenie

Wstęp. Neuralgia po półpaścu jest zespołem bólowym występującym u 10–15% pacjentów po przebytej infekcji spowodowanej wirusem *varicella zoster*, który często nie poddaje się leczeniu.

Celem pracy była ocena skuteczności gabapentyny i tramadolu w leczeniu neuralgii po półpaścu u pacjentów wcześniej leczonych karbamazepiną.

Materiał i metody. Badaniem objęto 14 chorych. Średni czas od ustąpienia zmian skórnych wynosił 25,8 miesiąca (SD = 16,0). U wszystkich chorych stwierdzono ból w obszarze 2–5 segmentów międzyżebrowych, średnio 3,4 segmentu (SD = 0,7) o natężeniu średnio 7 punktów w skali VAS (SD = 0,73). Wszystkich chorych wcześniej leczono karbamazepiną. Po upływie 2 tygodni od momentu odstawienia karbamazepiny rozpoczynano leczenie tramadolem w stałej dawce 200 mg/dobę i gabapentyną od dawki 100 mg/dobę, zwiększając ją codziennie o 100 mg. Leczenie uznawano za skuteczne w przypadku zmniejszenia punktacji w sali VAS w 2., 3., 4. i 5. tygodniu leczenia.

Wyniki. Skuteczna dzienna dawka gabapentyny wynosiła 900–2400 mg, średnio 1475 mg (SD = 413). Natężenie bólu podczas ostatniego badania wynosiło średnio 2,58 punktu w skali VAS (SD = 51), a różnica w porównaniu z wartością wyjściową — 4,42 punktu (SD = 0,9) i była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Stwierdzono, że na wielkość dawki gabapentyny wpływała liczba zajętych segmentów międzyżebrowych $\chi^2 = 32,0$, $p < 0,001$. Badanie obejmowało małą grupę pacjentów, zatem bardzo dobre wyniki leczenia, odbiegające od opisywanych w piśmiennictwie, należy poddać weryfikacji podczas dalszych badań.

Wnioski. Zastosowanie gabapentyny i tramadolu w leczeniu neuralgii popółpaścowej daje bardzo dobre efekty terapeutyczne. Stwierdzono dobrą tolerancję proponowanego modelu leczenia. Wielkość skutecznej dawki gabapentyny może zależeć od obszaru skóry, w którym stwierdzono ból neuropatyczny.

Słowa kluczowe: ból neuropatyczny, neuralgia popółpaścowa, gabapentyna

Abstract

Background. Postherpetic neuralgia (PHN) is a difficult to treat pain syndrome affecting 10–15% patients with *varicella zoster* infection. The aim of the study was to determine the efficacy of PHN treatment with gabapentine and tramadol.

Adres do korespondencji: lek. med. Krzysztof Brzeziński
Poradnia Leczenia Bólu Instytutu Medycyny Wsi
ul. Jaczewskiego 2, 20–950 Lublin
tel. (0 81) 747 80 27 wew. 305, (0 81) 740 83 00; e-mail: brzezinkrzy@wp.pl



Polska Medycyna Paliatywna 2004, 3, 1, 21–25
Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1644–115X

Material and methods. Fourteen patients with PHN aged 54.1 years (SD = 7.6) were included into the study. The mean time from regression of skin lesions was 25.8 months (SD = 16.0). All patients suffered from neuropathic pain located in 2–5 thorax dermatomes (average 3.4, SD = 0.7), the mean pain intensity was 7 points in Visual Analogue Scale (VAS). All patients were previously treated with carbamazepine. After 2 weeks of wash-out period, treatment with tramadol (200 mg/d) and gabapentine (100 mg/d) was initiated. Dosage of gabapentine was increased by 100 mg every day until effective dose was reached. The effectiveness of treatment was determined by assessment of VAS in 2, 3, 4 and 5 week of treatment

Results. Daily effective dose of gabapentine was 900–2400 mg, mean 1475 mg (SD = 413). The mean intensity of pain during last examination was 2.58 in VAS (SD = 51) and the difference from the initial evaluation of pain intensity was — 4.42 points (SD = 0,9) and was statistically significant ($p < 0.05$). The dosage of gabapentine correlated with the number of affected skin dermatomes ($\chi^2 = 32.0$, $p < 0.001$). The treated group was small so the unexpectedly good results should undergo further investigation.

Conclusion. The use of gabapentine with tramadol in treatment of PHN gave good results. The effective dose of gabapentine may depend on the number of skin dermatomes affected with neuropathic pain.

Key words: neuropathic pain, posttherapeutic neuralgia, gabapentine

Wstęp

Przyczyną bólu przetrwałego po infekcji wirusem półpaśca jest uszkodzenie nerwu lub nerwów oraz następująca później sensytyzacja obwodowa i ośrodkowa, powodujące dolegliwości charakterystyczne dla bólów neuropatycznych. Typowy obraz choroby to ból piekący, palący, przeszywający. Jest on szczególnie uciążliwy dla chorego, ponieważ występuje w godzinach nocnych, a wraz z nim bardzo często pojawia hiperalgezia i allodynia. Ból najczęściej zlokalizowany jest na skórze klatki piersiowej — zatem na obszarze zaopatrywanym czuciowo, ruchowo i współczulnie przez nerwy międzybrowowe, chociaż zdarza się również, że zmiany chorobowe zajmują okolice głowy i szyi, a także skórę podbrzusza i narządy płciowe zewnętrzne. Dotychczas nie opracowano skutecznego sposobu prewencji przetrwałego bólu po infekcji półpaścowej — stosowanie leków przeciwwirusowych, które wydawały się skuteczne w ostrym okresie choroby, nie ma większego wpływu na późniejsze odczucia bólowe [1–5].

Zespół bólu neuropatycznego stwierdza się, jeżeli miejscowa bolesność (najczęściej połączona z występowaniem allodyni) utrzymuje się dłużej niż 3 miesiące od wygojenia zmian skórnych. Dolegliwości przeważnie dotyczą obszaru uprzednio zajętego infekcją, lecz z czasem mogą zajmować większą liczbę dermatomów, co wiąże się ze zmianami zachodzącymi w rogach tylnych rdzenia kręgowego. Ocenia się, że schorzenie to dotyczy 10–15% wszystkich pacjentów wcześniej chorujących na półpaśiec, lecz częstość jego występowania rośnie z wiekiem i zwiększa się znacznie po 60 rż. [6–10].

Skuteczność opioidów w leczeniu tego typu przypadków jest ograniczona, jeśli w terapii stosuje się substancje działające jedynie poprzez receptory opioidowe [11]. Tramadol, oprócz powinowactwa do receptorów opioidowych μ , wpływa także na układy

adrenergiczny i serotonergiczny, które uczestniczą w przekaźnictwie nerwowym, dlatego wykorzystuje się go w leczeniu bólu neuropatycznego [11–13]. Możliwości leczenia farmakologicznego są bardzo zróżnicowane i obejmują wlewy dożylnie lignokainy, stosowanie maści zawierających kapsaicynę lub środki znieczulenia miejscowego, podawanie preparatów z grupy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwdrgawkowych [11–14]. Gabapentyna to kolejny preparat z grupy leków przeciwdrgawkowych. Ze względu na skuteczność, dobrą tolerancję oraz szeroki zakres dawek terapeutycznych wprowadzenie jej do leczenia zwiększyło możliwości terapeutyczne [14–18]. Mimo ustalonych algorytmów leczenia neuralgii popółpaścowej ciągle trwają dyskusje dotyczące doboru najskuteczniejszego zestawu leków, co skłoniło do podjęcia próby połączenia gabapentyny i tramadolu w leczeniu tego schorzenia.

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności stałych dawek tramadolu połączonych z gabapentyną podawaną w dawkach zwiększających się, zastosowanych u pacjentów z popółpaścową neuralgią międzybrowową, u których po wcześniejszym zastosowaniu karbamazepiny nie uzyskano pożądanego efektu.

Materiał i metody

Analizie poddano 14 chorych z neuralgią popółpaścową, będących pacjentami Poradni Leczenia Bólu Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie w latach 2002–2003. Kryteria włączenia do badania były następujące: przebyta infekcja spowodowana wirusem *Herpes Zoster* przed okresem dłuższym niż 3 miesiące od pierwszej wizyty, przetrwały ból o charakterze neuropatycznym o nasileniu większym niż 5 punk-

tów w 10-stopniowej skali wzrokowo-analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*), wcześniejsza nieskuteczna terapia karbamazepiną, brak danych z wywiadu o nadużywaniu alkoholu, narkotyków lub leków uspakajających i psychotropowych.

Grupę analizowanych pacjentów stanowiło 9 mężczyzn i 5 kobiet w wieku 45–68 lat (średnia 54,17 roku, SD = 7,70), cierpiących z powodu neuralgii międzyżebrowej po infekcji półpaścowej. Czas od ustąpienia zmian skórnych wynosił 6–68 miesięcy (średnio 25,83 miesiąca, SD = 16,03). Dolegliwości bólowe stwierdzono na powierzchni 2–5 międzyżebry (średnio 3,42 międzyżebra, SD = 0,79), przy czym wszyscy pacjenci klasyfikowali natężenie bólu mierzone w skali wzrokowo-analogowej jako bardzo duże, oceniając je na 6–8 punktów (średnio 7,0 punktów, SD = 0,74). Dane demograficzne analizowanej grupy pacjentów zestawiono w tabeli 1.

Leczenie karbamazepiną zostało przerwane na minimum 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania. Kurację gabapentyną i tramadolem włączano od pierwszej wizyty u pacjentów, którzy przegrali wcześniejsze leczenie i w okresie 2-tygodniowym nie przyjmowali żadnych innych leków. W grupie chorych, którzy skarżyli się na brak skuteczności leczenia mimo ciągłego przyjmowania leku, zaprzestano dotychczasowego postępowania i wyznaczano następną wizytę za 2 tygodnie. Dobowa dawka karbamazepiny, jaką stosowali pacjenci przed zmianą leku, wynosiła 400–600 mg (średnio 483,33 mg, SD = 102,99).

Na początku leczenia podawano 100 mg gabapentyny, zwiększając dawki sukcesywnie o 100 mg na dobę, aż do osiągnięcia ilości 900 mg na dobę w 3 podzielonych dawkach w 9. dniu kuracji. Jedno-

ześnie od początku 2 razy dziennie podawano 100 mg tramadolu w formie tabletek o przedłużonym działaniu. Protokół tak powolnego miareczkowania gabapentyny oparty był na doświadczeniach własnych autora. Jego celem było uniknięcie działań niepożądanych, szczególnie u starszych pacjentów.

Kolejne wizyty wyznaczano po 2, 3, 4 i 5 tygodniach leczenia. Badano wówczas natężenie bólu w skali VAS. W przypadku gdy stan pacjenta nie poprawiał się i nie następowało zmniejszenie natężenia bólu o co najmniej 2 punkty w skali VAS, zwiększano dawkę gabapentyny o kolejne 300 mg w ciągu 3 kolejnych dni, nie zmieniając dawki tramadolu. W razie braku poprawy zwiększano dawkę o 300 mg, powtarzając procedurę podczas każdej kolejnej wizyty. Jeśli natężenie bólu zmniejszało się do poniżej 5 punktów w skali VAS, utrzymywano dotychczasowe leczenie i kontynuowano obserwację.

Obliczeń statystycznych dokonano za pomocą programu Statgrafix. Do określenia różnic pomiędzy pomiarami punktacji w skali VAS w poszczególnych etapach badania użyto testu *t*-Studenta dla grup powiązanych. Dla zbadania zależności pomiędzy liczbą zajętych przez chorobę międzyżebry a dawką gabapentyny użyto testu χ^2 . Za istotne statystycznie uznano wyniki dla $p < 0,05$.

Wyniki

Obserwację ukończono u 12 spośród 14 pacjentów. Dwóch mężczyzn przerwało kurację z powodu wystąpienia działań niepożądanych — nudności i wymiotów — narastających od 6. dnia leczenia, bez tendencji do ustępowania.

Tabela 1. Dane demograficzne pacjentów, którzy ukończyli badanie
Table 1. Demographic data of the patients

Pacjent	Wiek (lata)	Płeć	Czas od ustąpienia zmian skórnych (miesiące)	Liczba zajętych dermatomów
1	45	M	6	2
2	50	M	12	4
3	56	M	36	4
4	48	M	24	3
5	53	K	18	5
6	62	K	68	3
7	64	M	34	3
8	49	K	24	3
9	68	K	12	4
10	44	M	24	4
11	52	K	22	3
12	59	M	30	3
Średnie	54,17		25,83	3,42
SD	7,70		16,03	0,79

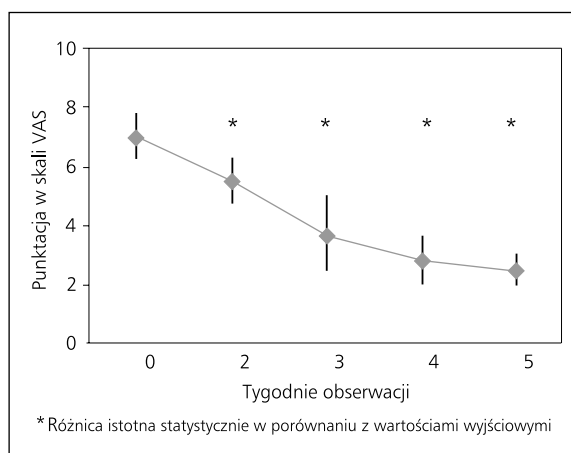
Tabela 2. Zestawienie liczby pacjentów przyjmujących różne dawki gabapentyny
Table 2. Number of patients taking different doses of gabapentine

Dawka gabapentyny [mg]	Liczba pacjentów	Odsetek
900	1	8,33%
1200	5	41,67%
1500	2	16,66%
1800	3	25%
2400	1	8,33%

Podczas pierwszych 9 dni leczenia u wszystkich chorych zwiększano dawkę gabapentyny o 100 mg dziennie. W jednym przypadku zanotowano zmniejszenie natężenie bólu z 7 do 4 punktów w skali VAS już w 2. tygodniu leczenia i do 2 punktów podczas 5. wizyty. Był to jedyny przypadek (8,33%), w którym minimalna dawka 900 mg gabapentyny i 200 mg tramadolu okazała się skuteczna i nie była zwiększana w dalszym przebiegu obserwacji. W przypadku pozostałych chorych konieczne było zwiększanie ilości przyjmowanego leku podczas kolejnych wizyt ze względu na niedostateczną kontrolę bólu. Największą dobową dawkę gabapentyny (2400 mg) zastosowano u 1 pacjenta (8,33%), u 5 chorych (41,67%) skuteczna okazała się dawka 1200 mg, 2 osoby (16,66%) leczono dawką 1500 mg, natomiast 3 pacjentów (25%) odczuwało poprawę po zastosowaniu 1800 mg gabapentyny. Dane dotyczące liczby pacjentów leczonych różnymi dawkami gabapentyny przedstawiono w tabeli 2. Dawkowania tramadolu nie modyfikowano, podając przez cały okres leczenia 100 mg tego leku w formie tabletki o przedłużonym uwalnianiu 2 razy dziennie.

Wyjściowo średnia wartość oceny bólu u wszystkich pacjentów wynosiła 7,0 punktów w skali VAS (SD = 0,74), a po 2 tygodniach leczenia 5,5 punktu (SD = 0,8), zatem różniła się od wartości wyjściowych zaledwie o 1,5 punktu (SD = 1,09) i była już istotna statystycznie. Podczas następnych etapów obserwacji odnotowano zmniejszanie się średniego natężenia bólu odpowiednio do 3,67 punktu (SD = 1,3) w 3. i 2,79 punktu (SD = 0,87) w 4. etapie leczenia.

Podczas ostatniej wizyty dokonywano całościowej weryfikacji skuteczności leczenia. Stwierdzono wówczas, że natężenie bólu u wszystkich pacjentów wynosiło 2–3 punkty w skali VAS (średnia 2,58 punktu, SD = 0,51) i różniło się średnio o 4,42 punktu (SD = 0,9) w porównaniu z wartościami stwierdzanymi w chwili rozpoczęcia obserwacji. Zmiana była istotna statystycznie w porównaniu ze stanem wyjściowym. Średnie wartości oceny natężenia bólu przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Zmiany natężenia bólu w trakcie prowadzonych obserwacji

Figure 1. Changes of intensifying of pain in the course of lead observation

Nie wykazano zależności między czasem trwania choroby, wiekiem pacjentów, płcią i skuteczną dawką leku. Stwierdzono natomiast, że wielkość skutecznej dawki była proporcjonalna do liczby dermatomów, w których pacjenci odczuwali dolegliwości, co potwierdzono za pomocą badania statystycznego ($\chi^2 = 32,0$, $p < 0,001$).

Dyskusja

Postępowanie terapeutyczne w neuralgii popółpaścowej nadal stanowi dla lekarza wyzwanie. Świadczy o tym chociażby zróżnicowanie technik zarówno farmakologicznych, jak i inwazyjnych zalecanych przez różnych autorów [7, 8, 12, 13, 19]. W niektórych przypadkach, przy braku poprawy po leczeniu farmakologicznym, konieczne jest zastosowanie blokad układu sympatycznego [20] lub nawet operacyjnej sympatektomii w celu uśmierzania bólu [21]. Dotychczas jednak nie udowodniono skuteczności tych sposobów leczenia. Skłania to do poszukiwania alternatywnych metod zmniejszania dolegliwości bólowych, które jednocześnie będą wiązały się z jak najmniejszymi działaniami niepożądanymi.

Jednym ze sposobów leczenia różnych zespołów bólu neuropatycznego jest stosowanie leków przeciwdrgawkowych. Z danych z piśmiennictwa oraz z doświadczeń klinicznych wynika, że preparatem, z którym wiąże się największe nadzieje, jest gabapentyna [5–8, 10, 12, 16, 18, 22]. Opisano użycie tego leku w bardzo wielu rodzajach bólu neuropatycznego, doceniając jego skuteczność i dobrą tolerancję, jednak większość autorów podkreśla, że stosowanie w takich przypadkach monoterapii nie zawsze przynosi pożądane efekty. Zaleca się całościową opiekę nad pa-

cientem, tzn. farmakoterapię doustną, miejscową, stosowanie inwazyjnych metod leczenia, a także pomoc psychologiczną [11, 17]. Z tego względu do leczenia opisanej w niniejszej pracy grupy pacjentów włączono także tramadol, uwzględniając zarówno jego specyficzny mechanizm działania, skuteczność [23–25], jak też możliwość potencjalizacji działania innych leków [26–28].

Zastosowany model leczenia był dobrze tolerowany przez pacjentów, jedynie 2 osoby (14,67%) przewały kurację, natomiast pozostali przez cały okres obserwacji nie zgłaszali poważnych działań niepożądanych. Dobrej tolerancji towarzyszyła bardzo dobra skuteczność gabapentyny i tramadolu, chociaż obserwowana różnica w natężeniu bólu pomiędzy wartościami wyjściowymi i opisywanymi przez pacjentów podczas ostatniej wizyty (4,42 punktu w skali VAS, SD = 0,9) wydaje się zaskakująco duża. Niezbyt liczna grupa chorych włączonych do badania uniemożliwia sformułowanie ostatecznych wniosków, niemniej jednak efekty terapeutyczne opisanej wyżej metody są zachęcające i obserwacje będą nadal prowadzone.

Stwierdzona zależność skutecznej dawki gabapentyny od liczby dermatomów, w których występował ból neuropatyczny, wymaga również dalszych badań, zwłaszcza że nie znaleziono w dostępnym piśmiennictwie doniesień potwierdzających takie obserwacje.

Wnioski

1. Zastosowanie gabapentyny i tramadolu w leczeniu neuralgii popółpaścowej dało bardzo dobre efekty terapeutyczne w opisanej grupie pacjentów.
2. Stwierdzono dobrą tolerancję proponowanego modelu leczenia.
3. Wielkość skutecznej dawki gabapentyny w neuralgii popółpaścowej może zależeć od liczby dermatomów, w którym stwierdzono ból neuropatyczny.

Piśmiennictwo

1. Hugler P. i wsp. Prevention of postherpetic neuralgia with *varicella zoster* hyperimmune globulin. *Eur. J. of Pain* 2002; 6: 435–445.
2. Choo P.W., Galil K., Donahue J.G., Walker A.M., Spiegelman D., Platt R. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1217–1224.
3. Huse D.M., Schaenbaum S., Kirsch A.J., Tying S. Economic evaluation of famciclovir in reducing the duration of postherpetic neuralgia. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1997; 54: 1180–1184.
4. Schmader K.E., Studenski S. Are current therapies useful for the prevention of postherpetic neuralgia? A critical analysis of literature. *J. Gen. Intern. Med.* 1989; 4: 86–96.
5. Dworkin R.H., Boon R.J., Griffin D.R., Phung D. Postherpetic neuralgia. Impact of famciclovir, age, rash severity and acute pain in herpes zoster patients. *J. Infect. Dis.* 1998; 1 (supl. 1): S76–80.
6. 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: 1837–1842.
7. Kingery W.S. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997; 73: 123–139.
8. Kost R.G., Straus S.E. Postherpetic neuralgia — pathogenesis, treatment and prevention. *N. Engl. J. Med.* 1996; 3, 35: 32–42.
9. Rowbotham D.J. Ból przewlekły. *Vademecum lekarza praktyka*. Via Medica, Gdańsk 2003.
10. Rice A.S.C., Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2001; 94: 215–224.
11. Dobrogowski J., Wordliczek J. Tarpia bólu neuropatycznego. *Nowa Medycyna* 2002; 5: 10–16.
12. Ahmad M., Goucke C.R. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging* 2003; 19: 929–945.
13. Pappagallo M., Haldey E.J. Pharmacological Management of postherpetic neuralgia. *CNS Drugs* 2003; 17: 771–780.
14. Wytuczne postępowania w bólu przewlekłym Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce. Wyd. II. PZWL, Warszawa 2003.
15. Hurley R.W., Chatterjee D., Rose Feng M., Taylor C.P., Hammond D.L. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology* 2002; 97: 1263–1237.
16. Brzeziński K. Ból przewlekły w praktyce lekarza rodzinnego. Cz. III. Ból neuropatyczny. *Medycyna Ogólna* 2003; 9, 7: 157–165.
17. Dobrogowski J., Golec A. Patomechanizm i leczenie bólu niereceptorowego. *Nowa Klinika* 2002; 1, 7: 906–916.
18. Serpell M.G. and Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002; 99: 557–566.
19. Watson C.P., Tyler K.L., Brickers D.R., Millikan L.E., Smith S., Coleman E.A. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin. Ther.* 1993; 15: 510–526.
20. Wu C.L., Marsh A., Dworkin F.H. The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain* 2000; 87: 121–129.
21. Matsumoto I., Oda M., Shintani H. Use of endoscopic transthoracic sympathectomy in intractable postherpetic neuralgia of the chest. *Chest* 2002; 122: 715–717.
22. Rose M.A., Kam P.C.A. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 2003; 57: 451–462.
23. Sindrup S.H., Jansen T.S. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389–400.
24. Boureau F., Legallicierb P., Karib-Ahmadib M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323–331.
25. Sindrup S.H., Andersen G., Madsena C., Smitha T., Brosen K., Jensen T.S. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy; a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85–90.
26. Gobel H., Stadler T. Treatment of post-herpes zoster pain with tramadol. Results of an open pilot study versus clomipramine with or without levomepromazine. *Drugs* 1997; 53 (supl. 2): 34–39.
27. Apaydin S., Uyar M., Karabay N.U., Erhan E., Yegul I., Tuglular I. The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. *Life Sci.* 2000; 66: 1627–1637.
28. Uyar M., Onal A., Ujar M., Dogru A., Soykan N. The nociceptive effect of tramadol-venlafaxine combination on the paw withdrawal threshold in a rat model of neuropathic pain. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2003; 25: 361–365.