

Marek Suchorzewski, Maria Wujtewicz

Poradnia Leczenia Bólu, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Akademickie Centrum Kliniczne, Szpital Akademii Medycznej w Gdańsku

# Opioidy w leczeniu bólu neuropatycznego

## Streszczenie

Ból neuropatyczny jest rzadką (1–3% populacji) postacią patologicznego bólu przewlekłego, który często jest rozpoznawany jako neuralgia popółpaścowa, polineuropatia cukrzycowa lub polineuropatia po chemioterapii i radioterapii. Rozrost guza nowotworowego i jego przerzuty również mogą się wiązać z bólem neuropatycznym. Farmakologia jest nadal podstawową metodą leczenia bólu neuropatycznego. Leki antydepresyjne, przeciwdrgawkowe, lidokaina i kapsaicyna, ale również, ostatnio coraz częściej, opioidy stosuje się w zwalczaniu tego nierzadko trudnego do opanowania rodzaju bólu. Liczba NNT dla opiodów jest określana przez wielu autorów jako niska (2–3), co stawia tę grupę leków jako drugą najskuteczniejszą, po trójcyklicznych lekach antydepresyjnych, w terapii bólu neuropatycznego. Część autorów zaleca jednak szczególną ostrożność w interpretacji wyników niektórych badań ze względu na ich różną metodykę, małą liczebność badanych grup pacjentów i brak porównania z placebo. W niniejszej pracy przedstawiono nadal kontrowersyjne opinie na temat roli opiodów w zwalczaniu bólu neuropatycznego.

**Słowa kluczowe:** ból neuropatyczny, farmakologia, opioidy

## Wprowadzenie

Ból neuropatyczny jest szczególnym rodzajem bólu patologicznego. Dotyczy on 1–3% populacji [1, 2]. Jednak istnieją trudności w podaniu wiarygodnych danych epidemiologicznych, gdyż wielokrotnie zespoły bólu neuropatycznego są nierozpoznawane i w związku z tym niewłaściwie leczone [3]. Zespoły te są częściej diagnozowane przez specjalistów, szczególnie z dziedziny medycyny bólu, a znacznie rzadziej przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej [3, 4]. Najczęściej występującymi zespołami bólu neuropatycznego są polineuropatia cukrzycowa, neuralgie nerwów obwodowych, na przykład neuralgia nerwu trójdzielnego, ból fantomowy, ból kikuta i neuralgia popółpaścowa (PHN, *postherpetic neuralgia*) oraz wielobjawowy zespół bólu miejscowego [1, 5, 6].

W patogenezie bólów związanych z ekspansją nowotworów zlokalizowanych w strukturach obwo-

dowego i ośrodkowego układu nerwowego lub w ich pobliżu ból neuropatyczny odgrywa podstawową rolę. Jako ból powstający także na skutek ucisku guza nowotworowego na struktury układu nerwowego jest nierzadko komponentą bólu patologicznego obok składowej nocycyptywnej i zapalnej.

Typowe zespoły bólu neuropatycznego, takie jak neuralgia popółpaścowa, neuralgia nerwu trójdzielnego i polineuropatia cukrzycowa, mogą współistnieć z chorobą nowotworową bądź ujawnić się u pacjentów z tą chorobą, na przykład w przebiegu obniżonej odporności. Należy też pamiętać o zespołach polineuropatii po chemio- i radioterapii.

## Leczenie bólu neuropatycznego

Terapia bólu neuropatycznego jest niejednokrotnie trudniejsza niż leczenie bólu nocycyptywnego,

**Adres do korespondencji:** dr med. Marek Suchorzewski  
Poradnia Leczenia Bólu, Katedra i Klinika Anestezjologii  
i Intensywnej Terapii, Akademickie Centrum Kliniczne AMG  
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk  
tel. +48 58 349 26 21, e-mail: msuchorzewski@poczta.onet.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2007, 1, 2, 49–53  
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

między innymi ze względu na utrwalony charakter sensytyzacji obwodowej i ośrodkowej. Leczenie bólu neuropatycznego zwykle rozpoczyna się od farmakoterapii.

Niefarmakologiczne metody leczenia uważa się za drugoplanowe. Zalicza się do nich: przeskórną elektryczną stymulację nerwów (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*), blokady i neurolizy, termolezję, inwazyjne techniki neuromodulacyjne — stymulację rdzenia kręgowego lub stymulację nerwów obwodowych oraz zabiegi neuroablacyjne. Te nieinwazyjne metody jednak nie zawsze są skuteczne.

Ważną współistniejącą metodą leczenia bólu neuropatycznego jest psychoterapia poznawcza i behawioralna, a także leczenie choroby zasadniczej, na przykład kontrola glikemii w polineuropatii cukrzycowej.

## Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne nadal stanowi metodę z wyboru w terapii bólu neuropatycznego ze względu na ogólną dostępność leków z kilku grup, ich coraz lepszą skuteczność oraz możliwości ograniczenia objawów ubocznych.

Wybierając leki do terapii bólu neuropatycznego, należy uwzględnić:

- skuteczność leku potwierdzoną w randomizowanych badaniach klinicznych;
- czas utrzymywania się działania przeciwbólowego;
- stopień poprawy jakości życia;
- wysokość kosztów leczenia;
- nasilenie działań niepożądanych [2].

Skuteczność i tolerancję leczenia bólu neuropatycznego ocenia się za pomocą dwóch wskaźników: NNT (*number needed to treat*) — określającego liczbę chorych, którym trzeba podać dany lek, aby uzyskać zmniejszenie bólu u jednego z nich o ponad 50% (przy 95-procentowym przedziale ufności) i NNH (*number needed to harm*) — określającego liczbę chorych, którym trzeba podać lek, aby u jednego z nich wystąpiły objawy uboczne wymagające przerwania terapii [2].

W leczeniu bólu neuropatycznego stosuje się również leki przeciwdepresyjne (szczególnie trójcykliczne), leki przeciwdrgawkowe, opioidy, lidokainę (podawaną dożylnie i miejscowo — plastry przeskórne), kapsaicynę i kortkosteroidy. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne i paracetamol okazały się bardzo mało skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego. Inne preparaty, takie jak ketamina, klonidyna i tizanidyna, są skuteczne, ale nie stosuje się ich powszechnie, ponieważ przy długotrwałym ich

przyjmowaniu mogą wystąpić działania niepożądane [2].

## Opioidy

Wydaje się, że ból neuropatyczny jest oporny na opioidy. Obserwuje się jedynie mniejszą wrażliwość na opioidy podawane systemowo. Do zmniejszenia siły działania antynocyceptywnego  $\mu$  opioidowego dochodzi najpewniej wskutek zmniejszonej ekspresji receptorów  $\mu$  w zwojach rdzeniowych, powstającej po uszkodzeniu nerwu u szczura [7].

Udowodniono skuteczność różnych agonistów receptorów opioidowych: morfiny,  $\mu$ -selektywnego ligandu — d-Ala<sup>2</sup>,N-Me-Phe<sup>4</sup>,Gly<sup>5</sup>-ol (DAMGO), endomorfiny 1 (EM-1), endomorfiny 2 (EM-2) i ORL-1 (*opioid-receptor like*) — oraz nocycetyny, podawanych obwodowo w antagonizowaniu alodyni. Pomimo mniejszej ekspresji opioidowego receptora mRNA w zwoju rdzeniowym grzbietowym — DRG (*dorsal root ganglion*) — obwodowe podanie tych agonistów opioidowych jest skuteczne w eliminowaniu alodyni [8].

Pozytywne wyniki badań neurochemicznych i neurobiologicznych przeprowadzonych na zwierzętach zachęcają do coraz szerszych badań klinicznych oceniających skuteczność opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego u ludzi. Dotychczasowe doświadczenia kliniczne potwierdzały lepszą skuteczność opioidów w leczeniu bólu nocycetywnego niż neuropatycznego. Ostatnio publikuje się coraz więcej doniesień na temat dość dobrej skuteczności leków z tej grupy także w bólu neuropatycznym.

W retrospektywnej analizie częstości wypisywania recept na leki opioidowe z powodu bólu neuropatycznego przez lekarzy rodzinnych w Wielkiej Brytanii w latach 1992–2002 wykazano, że leki z tej grupy zalecano już przy pierwszej diagnozie zespołu bólowego i stanowiły one 20% wszystkich leków przepisywanych z tego powodu. Leki przeciwdrgawkowe przepisywano także na 20% recept, a leki przeciwdepresyjne na 30% recept wystawianych u chorych z rozpoznaniem bólu neuropatycznego. Najczęściej przepisywanym opioidem była kodeina połączona z paracetamolem. Jednak opioidy częściej zmieniano na inne leki przy kolejnych wizytach pacjentów niż leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe [3].

W wielu publikacjach już wcześniej wskazywano na skuteczność opioidów w bólu neuropatycznym (początkowo po podaniu dożylnym) [9], a także w „mieszanym” bólu neuropatycznym [10] oraz w niektórych postaciach bólu ośrodkowego [11].

Metaanaliza 105 opublikowanych badań dotyczących leczenia obwodowego bólu neuropatycznego wskazuje, że liczba NNT jest najniższa w przypadku trójcyklicznych leków antydepresyjnych, następnie opioidów, a potem dopiero w przypadku stosowania gabapentyny i pregabaliny. Nie można było natomiast przeanalizować wyników leczenia ośrodkowego bólu neuropatycznego z powodu ograniczonej liczby danych. Rezultaty tych badań wskazujące na dużą skuteczność opioidów powinno się interpretować ostrożnie ze względu na stosunkowo małą liczbę badań oceniających skuteczność opioidów w porównaniu z innymi grupami leków [12]. Badania uwzględniane w cytowanej metaanalizie obejmowały także ocenę stosowania opioidów podawanych przewlekle doustnie, a także opioidów o zmodyfikowanym uwalnianiu [12]. U chorych z neuralgią popółpaścową (PHN), z bólem fantomowym i z bolesną polineuropatią cukrzycową morfina wykazała większą skuteczność niż placebo — średnia wartość NNT wynosiła 2,5 (1,9–3,5). Wartość NNT u chorych z PHN i bolesną polineuropatią cukrzycową stosujących oksykodon była porównywalna z wartością uzyskiwaną przy podawaniu morfiny — 2,6 (1,9–4,1). W przypadku tramadolu — leku o podwójnym mechanizmie działania — NNT był równy 3,9 (2,7–6,9) [12].

Jednak u chorych z PHN leczonych tramadolem wykazano wysoki wskaźnik pozytywnej odpowiedzi także na placebo. Liczba NNH dla tramadolu wynosiła 9,0 (6,0–17,5), co świadczy o wysokim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, podczas gdy relatywne ryzyko tych objawów nie było znaczące w przypadku oksykodonu i morfiny [12, 13].

We wcześniej prowadzonych badaniach stwierdzono, że gabapentyna zwiększa liczbę receptorów opioidowych  $\kappa$  i  $\mu$  w rdzeniu kręgowym [14] oraz że wpływ oksykodonu na receptory  $\kappa$  powodował lepszą antynocycępcję wskutek pobudzenia receptora  $\mu$  [15].

Gilron i wsp. [16] u chorych z PHN i polineuropatią cukrzycową stosowali samą gabapentynę i samą morfinę lub oba leki równocześnie w okresie 5 tygodni. Wykazali oni najlepszą skuteczność w przypadku połączenia morfiny o powolnym uwalnianiu z gabapentyną. Maksymalne tolerowane dawki obu leków były mniejsze przy łącznym stosowaniu leków niż przy podawaniu każdego z nich osobno. Jednak połączenie gabapentyny z morfiną powodowało częstsze występowanie zaparć niż w przypadku stosowania samej gabapentyny i zwiększało suchość w jamie ustnej w porównaniu z przyjmowaniem samej morfiny [16, 17].

Wnioski dotyczące skuteczności opioidów u osób cierpiących z powodu bólu neuropatycznego są wiążące jedynie dla każdego z tych leków osobno testo-

wanych pod względem ich różnego powinowactwa do receptorów  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ , a także ich właściwości farmakokinetycznych [18].

Ponadto nie można uznać, że pacjent z bólem neuropatycznym nie jest wrażliwy na opioidy, jeśli nie dokona się miareczkowania optymalnej skutecznej dawki i oceny niekontrolowanych objawów ubocznych [18]. W badaniach oceniających długotrwałe stosowanie opioidów w bólu przewlekłym pochodzenia nienowotworowego, w tym i w bólu neuropatycznym, wykazano, że znaczna liczba pacjentów nie była zadowolona z leczenia głównie z powodu nasilenia działań niepożądanych oraz braku skuteczności terapii. Ryzyko uzależnienia psychicznego i fizycznego było niewielkie i mieściło się w przedziale 0–24%. Zakres tolerancji wynosił 0,8–56%, ale w istocie nie stanowiły one problemu klinicznego [18].

Grond i wsp. [19] ocenili skuteczność leczenia u chorych z bólem neuropatycznym (32 osoby), z bólem nocycyptywnym (380 osób) oraz u pacjentów z bólem mieszanym (181 osób) w przebiegu choroby nowotworowej. Wszystkie zespoły bólowe leczono według drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia wraz z koanalgetykami w podobnym okresie. Dodatkowo stosowano paliatywne leczenie przeciwnowotworowe, blokady nerwów, fizjoterapię (TENS) i psychoterapię. Po 28-dniowej obserwacji wykazano bardzo dobrą skuteczność terapii bólu we wszystkich jego rodzajach [19]. Udowodniono również, że ból neuropatyczny w przebiegu choroby nowotworowej nie jest trudny do opanowania — można go znacznie zmniejszyć, stosując leki zalecane w drabinie analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia, w tym także opioidy [19].

Istnieją prace wskazujące na korzystne efekty zamiany morfiny na metadon w przypadku bólu opornego na morfinę lub przy jej nietolerancji. Scholes i wsp. [20] proponują miareczkowanie właściwej dawki metadonu u chorych z bólem pochodzenia nowotworowego, także neuropatycznym, ale musi je wykonać specjalista podczas hospitalizacji.

Metadon jest skutecznym lekiem opioidowym stosowanym najczęściej w bólach nowotworowych, szczególnie tych o skomplikowanym mechanizmie, z komponentą bólu neuropatycznego. Wykazuje on silne działanie agonistyczne do receptora  $\mu$  i jest antagonistą receptora NMDA, a także inhibitorem zwrotnego wychwyty serotoniny.

Synergizm jego różnych mechanizmów działania powoduje dość dobrą skuteczność w zwalczaniu bólu neuropatycznego [21]. Morley i wsp. [22] wykazali, że mała dobowo dawka metadonu (20 mg)

jest bardzo skuteczna u pacjentów cierpiących z powodu bólu neuropatycznego.

Pomimo dobrej skuteczności leczenia metadonem bólu neuropatycznego u osób z chorobą nowotworową nie jest on często stosowany przez lekarzy hospicjum u pacjentów leczonych w opiece domowej. Wśród chorych leczonych opioidami przez okres 1 roku w hospicjach Ameryki Północnej jedynie 416 pacjentom podawano metadon, a 21 219 pacjentów leczono innymi długodziałającymi opioidami (morfina-SR i oksykodonem doustnie lub fentanylem przezskórnie). Częściej jednak stosowano metadon u chorych, u których rozpoznano ból neuropatyczny (30,5% chorych), podczas gdy inne długodziałające opioidy zastosowano tylko u 16,9% chorych [23].

Niektóre opioidy, takie jak fentanyl, sufentanyl i tramadol, blokując kanały sodowe, mogą okazać się skuteczniejsze tam, gdzie w zwalczaniu bólu neuropatycznego rolę odgrywa stabilizacja błony komórkowej [24].

## Podsumowanie

Leki antydepresyjne i przeciwdrgawkowe są skuteczne jedynie u 50% chorych z bólem neuropatycznym przez połowę czasu trwania terapii. Leczenie opioidami bólu neuropatycznego jest często przerywane z powodu doniesień o ich nieskuteczności, potencjalnym rozwoju tolerancji, ryzyku uzależnienia i wystąpieniu objawów niepożądanych [25].

Tramadol i oksykodon oraz inne opioidy można rozważyć jako leki drugiego lub trzeciego rzutu w terapii bólu neuropatycznego. Średnie wartości NNT w przypadku tych leków oraz innych opioidów są niskie [12].

Bezpośrednie podawanie morfiny z gabapentyną wskazuje na równoważny lub nawet nieco lepszy efekt przeciwbólowy niż w przypadku stosowania samej morfiny [16]. Połączenie gabapentyny z morfina, wykorzystujące różne mechanizmy docelowego działania przeciwbólowego, może poprawić skuteczność leczenia bólu neuropatycznego. Należy jednak przeprowadzić dalsze badania kliniczne potwierdzające tę tezę [12, 16].

Łączne podawanie opioidu i leku przeciwdrgawkowego pacjentom z bólem neuropatycznym prowadzi do zmniejszenia skutecznych dawek obu leków, może zmniejszać ich działania niepożądane, a także poprawić jakość życia leczonych chorych [16].

Pomimo podawania w monoterapii wielu różnych leków, w tym opioidów, ból skutecznie udaje się zmniejszyć u mniej niż połowy pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym. Dlatego też zaleca

się zastosowanie dwóch preparatów o synergistycznym mechanizmie działania [26].

Obecnie trwają badania nad substancjami, które mogą modyfikować opioidowe receptory  $\delta$ . Takim lekiem w zwierzęcym modelu neuropatycznego bólu obwodowego jest na przykład deltorfina II. Wyniki prób sugerują, że obwodowe receptory opioidowe  $\delta$  mogą być docelowym miejscem działania leków opioidowych w bólu neuropatycznym. Odkrycie takich skutecznych i względnie dobrze tolerowanych selektywnych obwodowych agonistów receptora opioidowego  $\delta$  mogłoby znacznie poprawić jakość leczenia bólu neuropatycznego [27].

Ograniczenia dotyczące szerszego zastosowania opioidów w bólu pochodzenia nienowotworowego wynikają z obaw przed uzależnieniem psychicznym i przed objawami niepożądanymi, które nierzadko są wyolbrzymiane przez pacjentów i być może również przez lekarzy. Jednak uwzględniając wyniki aktualnych badań, nie mają one większego znaczenia [12, 28]. Wciąż kontrowersyjne pozostaje zagadnienie dotyczące korzyści wynikających z długotrwałego leczenia opioidami o powolnym uwalnianiu, gdy istnieje potrzeba zastosowania krótkodziałających preparatów i łączenia opioidów z innymi lekami.

Nadal konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań naukowych w tym zakresie i szukanie porozumienia pomiędzy specjalistami medycznymi oraz osobami decydującymi o przepisach prawnych w celu właściwego stosowania opioidów w leczeniu niekontrolowanego bólu neuropatycznego.

Porozumienie takie i wypracowanie konsensusu jest potrzebne zarówno w celu lepszej kontroli bólu ostrego i przewlekłego u każdego cierpiącego pacjenta, jak i wyeliminowania negatywnych opinii społecznych związanych ze stosowaniem opioidów [28].

## Piśmiennictwo

1. Taylor R.S. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Practice* 2006; 6: 22–26.
2. Stępień A., Dobrogowski J., Wordliczek J. Leczenie bólu neuropatycznego. Propozycje terapeutyczne oparte na kontrolowanych badaniach klinicznych. *Ból* 2006; 7: 17–24.
3. Hall G.C., Carroll D., Parry D., McQuay J. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: The UK primary care perspectives. *Pain* 2006; 122: 156–162.
4. Becker N., Thomsen A.B., Olsen A.K., Sjøgren P., Beck P., Eriksen J. Pain epidemiology and health related quality of life in chronic non-malignant pain patients referred to a Danish multidisciplinary pain center. *Pain* 1997; 73: 393–400.
5. Dobrogowski J., Wordliczek J. Podstawy leczenia bólu. Springer PWN, Kraków 1996: 227–241.
6. Dobrogowski J., Wordliczek J. *Medycyna bólu*. PZWL, Warszawa 2004: 253–272.
7. Przewłocki R. Opioids in neuropathic pain. *J. Neurochem.* 2003; 85 (supl. 2): 12.

8. Obara I., Starowicz K., Bilecki W., Przewłocki R., Przewłocka B. Peripheral effects of opioids and nociception in neuropathic pain. *J. Neurochem.* 2003; 85 (supl. 2): 31.
9. Rowbotham M.C., Reisner-Keller L.A., Fields H.L. Both intravenous lidocaine and morphine reduce pain of post-herpetic neuralgia. *Neurology* 1991; 41: 1024–1028.
10. Dellemijn P.L.I., Vanneste J.A.L. Randomised double-blind active-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997; 349: 753–758.
11. Attal N., Gillirmand F., Brasseur L., Goude V., Chauvin M., Bouhassira D. Effects of IV morphine in central pain: A randomized placebo-controlled study. *Neurology* 2002; 58: 554–563.
12. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J., Jensen T.S., Sindrup S.H. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidenced based proposal. *Pain* 2005; 118: 289–305.
13. Boureau F., Legallicier P., Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323–331.
14. Shimoyama M., Shimoyama N., Inturrisi C.E., Elliott K.J. Gabapentin enhances the antinociceptive effects of spinal morphine in the rat tail-flick test. *Pain* 1997; 72: 375–382.
15. Khotlib J., Narita M., Suzuki M. i wsp. Functional interaction among opioid receptor types: up-regulation of  $\mu$ - and  $\kappa$ -opioid receptor functions after repeated stimulation of kappa-opioid receptors. *Neuropharmacology* 2004; 46: 531–540.
16. Gilron I., Bailey J.M., Tu D., Holden R.R., Weaver D.F., Houlden R.L. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1324–1334.
17. Vadalouca A., Siafaka I., Argyra E., Vrachinou E., Moka E. Therapeutic management of chronic neuropathic pain. An examination of pharmacologic treatment. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1088: 164–186.
18. Dellemijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain. *Pain* 1999; 80: 453–462.
19. Grond S., Radbruch L., Meuser T., Sabatowski R., Loick G., Lehmann K.A. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999; 79: 15–20.
20. Scholes C.F., Gonty N., Trotman I.F. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. *Eur. J. Cancer Pain* 1999; 8: 26–29.
21. Krajnik M., Żylicz Z. Metadon w leczeniu bólu nowotworowego. *Pol. Med. Pal.* 2002; 1: 15–22.
22. Morley J.S., Bridson J., Nash T.P., Miles J.B., White S., Makin M.K. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double blind randomized controlled crossover trial. *Palliat. Med.* 2003; 17: 576–587.
23. Weschules D.J., McMath J.A., Gallagher R., Alt C.J., Knowlton C.H. Methadone and the hospice patient: Prescribing trends in the home-care setting. *Pain Med.* 2003; 4: 269–276.
24. Haesler G., Foodi N., Arens J., Dengler R., Hecker H., Leuwer M. Tramadol, fentanyl and sufentanyl but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain* 2006; 126: 234–244.
25. Foley K.M. Opioids and chronic neuropathic pain. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1279–1281.
26. Jackson K.C. Pharmacology for neuropathic pain. *Pain Pract.* 2006; 6: 27–33.
27. Kabli N., Cahill C.M. Anti-allodynic effects of peripheral delta opioid receptors in neuropathic pain. *Pain* 2007; 127: 84–93.
28. Gilron I., Bailey J.M. Trends in opioid use for chronic neuropathic pain: A survey of patients pursuing enrollment in clinical trials. *Can. J. Anaesth.* 2003; 50: 42–47.