

## ANTIEPILEPTICI U TERAPIJI NEUROPATSKOG BOLA

MAJA A.TOMIĆ<sup>\*1</sup>, SONJA M. VUČKOVIĆ<sup>2</sup>,  
RADICA M. STEPANOVIĆ-PETROVIĆ<sup>1</sup>, NENAD UGREŠIĆ<sup>1</sup>,  
MILICA Š. PROSTRAN<sup>2</sup>, BOGDAN BOŠKOVIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu,

<sup>2</sup>Institut za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet,  
Univerzitet u Beogradu,

<sup>3</sup>Vojnomedicinska akademija, Beograd

### Kratak sadržaj

Neuropatski bol je oblik hroničnog bola izazvan povredom ili oboljenjem perifernog ili centralnog nervnog sistema. Predstavlja terapijski izazov za kliničare, jer se primenom konvencionalnih analgetika u terapiji ovog tipa bola ne postižu zadovoljavajući rezultati. Bazična istraživanja patofizioloških mehanizama neuropatskog bola pokazala su mnoge sličnosti između morfoloških i biohemijskih promena koje se javljaju kod neuropatskog bola i onih koje se javljaju kod epilepsije, što čini osnovu za ispitivanje i upotrebu antiepileptika u terapiji ovog tipa bola. Prvi klinički ispitani antiepileptik, karbamazepin, ostvario je pozitivne rezultate prevashodno u terapiji neuralgije trigeminusa, gde je i našao svoje mesto u kliničkoj praksi. Lek novije generacije, gabapentin, je za sada najjasnije pokazao analgetičko dejstvo kod neuropatskog bola, posebno kod dijabetičke neuropatije i postherpetičke neuralgije i danas se smatra lekom prvog izbora u terapiji neuropatskih bolnih stanja. Sve je više dokaza o analgetičkom dejstvu

---

\*Autor za korespondenciju

Institut za farmakologiju Farmaceutski fakultet Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450,

POB 146 11221 Beograd, Srbija i Crna Gora

E-mail: majat@pharmacy.bg.ac.yu

okskarbazepina, koji je keto-derivat karbamazepina. U eksperimentalnim i kliničkim ispitivanjima okskarbazepin se pokazao kao moguća zamena za karbamazepin u terapiji neuropatskog bola, zbog niže učestalosti i manjeg intenziteta neželjenih efekata. Znatno je manje dokaza o efikasnosti fenitoina, lamotrigina i nekih drugih antiepileptika u suzbijanju neuropatskog bola. Dalje usavršavanje terapije neuropatskog bola usmereno je ka rasvetljavanju njegovih složenih patofizioloških mehanizama, kao i daljem ispitivanju mehanizama dejstva, efikasnosti i bezbednosti primene antiepileptika u terapiji neuropatskog bola.

***Ključne reči:*** antiepileptici, neuropatski bol

## **1. Uvod**

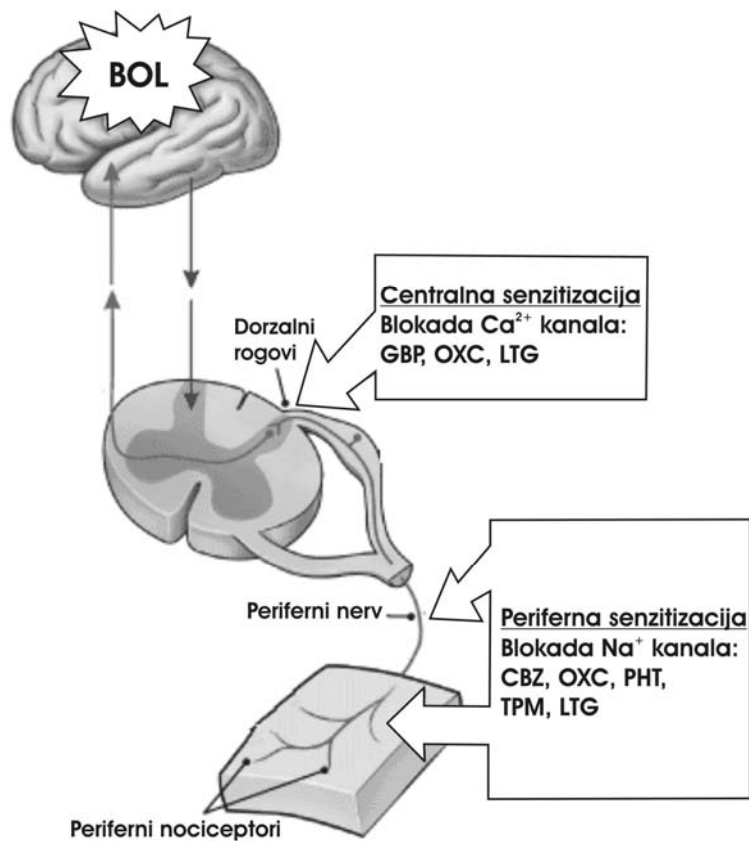
Neuropatski bol predstavlja svojevrsan problem savremene farmakoterapije, obzirom da nesteroidni antiinflamatorni lekovi i opioidni analgetici kod ovog tipa bola ne pokazuju zadovoljavajuću efikasnost. Upravo zbog toga postoji potreba za alternativnim lekovima u lečenju neuropatskog bola, među kojima antiepileptici i triciklični antidepresivi zauzimaju najznačajnije mesto u savremenoj terapiji neuropatskog bola (1). Bazična istraživanja na modelima neuropatskog bola, sprovedena u poslednje dve decenije, znatno su doprinela razumevanju složenih patofizioloških i biohemijskih promena značajnih za nastanak i održavanje bolnih simptoma. Ustanovljeno je da postoji značajna sličnost u mehanizmima nastanka epilepsije i neuropatskog bola, što je predstavljalo glavni razlog za ispitivanje dejstava i primenu antiepileptika kod ovog tipa bola. Iako je u brojnim pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima pokazano analgetičko dejstvo antiepileptika, mehanizmi posredstvom kojih se ovo dejstvo ostvaruje su još uvek nedovoljno jasni i razlikuju se od leka do leka. Pored toga, efikasnost različitih antiepileptika u različitim neuropatskim bolnim stanjima veoma varira, pa je terapija neuropatskog bola još uvek dobrim delom zasnovana na empiriji. U ovom radu iznose se osnovni podaci o mehanizmima analgetičkog dejstva glavnih predstavnika antiepileptika, o rezultatima njihovog eksperimentalnog i kliničkog ispitivanja, kao i trenutnom mestu u terapiji neuropatskog bola.

## 2. Etiologija i patogeneza neuropatskog bola

Neuropatski bol je oblik hroničnog bola koji nastaje zbog disfunkcije ili oboljenja u sistemu nervnih vlakana za transmisiju bola na perifernom i/ili centralnom nivou. Javlja se kod postherpetičke neuralgije, dijabetičke i drugih polineuropatija, određenih vrsta karcinoma, multiple skleroze, kao i trauma perifernih nervnih vlakana, kičmene moždine, moždanog stabla i hemisfera velikog mozga (najčešće usled moždanog udara) (2,3). Svaka ozleda nervnih vlakana nociceptivnog puta dovodi do niza strukturnih i funkcionalnih promena u sklopu procesa reparacije i adaptacije, označenih terminom neuroplastičnost. Ove promene praćene su hiperekscitabilnošću neurona bolnog puta, odnosno pojavom periferne i centralne senzitivacije, koje se klinički manifestuju kao hiperalgezija (bol izazvan blagim bolnim stimulusima), alodinija (bol izazvan ne-bolnim stimulusima) i spontani bol.

Osnovni mehanizam centralne senzitivacije kod neuropatskog bola u dorzalnim rogovima kičmene moždine („wind up” fenomen), sličan je poremećaju koji se javlja u hipokampusu kod epilepsije („kindling” fenomen). Naime, oba procesa podrazumevaju dugotrajnu potencijaciju sinaptičke transmisije (sinaptička plastičnost), koja nastaje aktivacijom NMDA receptora za glutamat, nakon odgovarajuće, kratkotrajne visokofrekventne stimulacije od strane presinaptičkog neurona. Kao posledica ovoga, u postsinaptičkim neuronima pokreće se čitav niz događaja, koji, između ostalog, uključuju inluks jona  $Ca^{2+}$ . Lekovi koji blokiraju  $Ca^{2+}$  kanale mogu inhibirati dalje procese uključene u nastanak centralne senzitivacije (Slika 1), i tako sprečiti senzaciju bola koja traje i po prestanku dejstva bolnog stimulusa na periferiji.

Za sada je poznato da senzitivacija perifernih nervnih vlakana za transmisiju bola nastaje usled povećanja broja voltažno-zavisnih  $Na^+$  kanala, snižavanja praga depolarizacije neurona i stvaranja ektopičnih žarišta (2, 3). Prema tome, blokatori voltažno-zavisnih  $Na^+$  kanala mogu inhibirati spontano generisanje i sprovođenje bolnih signala u perifernim senzornim neuronima (Slika 1).



**Slika 1. Mehanizam dejstva antiepileptika u terapiji neuropatskog bola (modifikovano prema Beydoun i Backonja, 2003) (3).**

**CBZ=karbamazepin, OXC=okskarbazepin, PHT=fenitoin, TPM=topiramat, LTG=lamotrigin, GBP=gabapentin.**

**Figure 1. Mechanisms of action of antiepileptic drugs in treatment of neuropathic pain (modified according to Beydoun and Backonja, 2003) (3).**

Iako su procesi koji dovode do nastanka neuropatskih bolova izuzetno složeni i samo delimično razjašnjeni, smatra se da su navedene promene, uključene u razvoj centralne i periferne senzitivizacije, od najvećeg značaja. Upravo zbog toga, antiepileptici, kao stabilizatori hiper-ekscitabilnih neuronskih membrana, predstavljaju lekove koji mogu suprimirati mnoge procese značajne za nastanak i održavanje neuropatskih bolnih simptoma.

### 3. Antiepileptici u terapiji neuropatskog bola

Ubrzo nakon što su uvedeni u terapiju epilepsije, antiepileptici su počeli da se koriste i u terapiji bola. Prvi antikonvulzivni lek upotrebljen kao analgetik u terapiji trigeminusne neuralgije bio je fenitoin, još 40-tih godina prošlog veka (4). Od tada, uporedo sa primenom u terapiji neuropatskih i drugih bolova rezistentnih na uobičajene analgetike, izvođene su brojne eksperimentalne i kliničke studije sa ciljem da se utvrdi njihova efikasnost i podnošljivost, kao i mehanizmi kojim suzbijaju neuropatski bol.

#### 3.1. Karbamazepin

Karbamazepin je iminostilbenski derivat po strukturi sličan tricikličnim antidepresivima. Analgetičko dejstvo karbamazepina verovatno nastaje zbog njegovog dejstva na periferni sistem (Slika 1), mada postoje i dokazi o dejstvu na centralni sistem za transmisiju bola.

Na periferiji, karbamazepin suprimira sponatnu neuronsku aktivnost i sinaptičku transmisiju uključenu u prenos bolnih signala (5, 6), najverovatnije putem inhibicije voltažno-zavisnih  $\text{Na}^+$  kanala. Takođe, postoje dokazi o njegovom uticaju na funkciju i broj  $\text{Ca}^{2+}$  kanala (7). U centralnom nervnom sistemu, karbamazepin deluje na više nivoa na putu transmisije i modulacije bolnih signala. Pokazano je da su periakveduktalna siva masa mezencefalona i medularni zadnji rogovi važna mesta za ostvarivanje antinociceptivnih efekata (8). Pored toga, pokazano je da karbamazepin suprimira neuronsku aktivnost spinalnih neurona izazvanu stimulacijom perifernih nociceptivnih C vlakana, samo u uslovima kada postoji periferna nervna disfunkcija (9). Ovaj podatak ukazuje da karbamazepin suprimira nervno sprovođenje samo u onim nervnim vlaknima u kojima je povećana frekvencija generisanja akcionih potencijala i da nema uticaja na normalno sprovođenje.

U eksperimentalnim ispitivanjima, karbamazepin ostvaruje antinociceptivno dejstvo u različitim animalnim modelima neuropatskog bola, iako postoje i kontradiktorni rezultati (Tabela I). Pored toga, pokazano je da ostvaruje pozitivno dejstvo i u modelu inflamatorne hiperalgezije (10).

**Tabela I** Efekti antiepileptika u eksperimentalnim modelima neuropatskog bola

**Table I** The effects of antiepileptic drugs in the experimental models of neuropathic pain

| <b>Ekperimentalni model, vrsta eksperimentalne životinje</b>      | <b>Antiepileptici (način primene*)</b>                | <b>Efekt<sup>#</sup></b> | <b>Referenca</b>                 |
|---|---|--------------------------|----------------------------------|
| <b>Neuropatski bol, hronična konstrikciona povreda, pacov</b>     | lamotrigin (i.p.), felbamat (i.p.), gabapentin (i.p.) | +                        | Hunter i sar. (11)               |
|   | karbamazepin (i.p.), fenitoin (i.p.)                  | -                        |                                  |
|   | karbamazepin (s.c.)                                   | +                        | Gonzalez i sar. (12)             |
| <b>Neuropatski bol, ligatura spinalnih nerava, pacov</b>          | gabapentin (i.t.)                                     | +                        | Cho i sar. (13)                  |
|   | gabapentin (i.p.)                                     | +                        | Kayser i Christensen (14)        |
| <b>Neuropatski bol, ligatura nerva išijadikusa, pacov</b>         | okskarbazepin (p.o.)                                  | -                        | Fox i sar. (15)                  |
|   | karbamazepin (p.o.)                                   | -                        |                                  |
|   | lamotrigin (p.o.)                                     | +                        |                                  |
|   | gabapentin (p.o.)                                     | +/-                      |                                  |
| <b>Neuropatski bol, ligatura nerva išijadikusa, zamorac</b>       | okskarbazepin (p.o.)                                  | +                        | Fox i sar. (15)                  |
|   | karbamazepin (p.o.)                                   | +                        |                                  |
|   | lamotrigin (p.o.)                                     | +                        |                                  |
|   | gabapentin (p.o.)                                     | +/-                      |                                  |
| <b>Dijabetični pacov, test pritiska na šapu pacova</b>            | lamotrigin (p.o.)                                     | +                        | Nakamura-Craig i Follenfant (16) |
|   | karbamazepin (p.o.)                                   | +                        |                                  |
| <b>Dijabetični miš, test povlačenja repa pod uticajem toplote</b> | okskarbazepin (p.o.)                                  | +                        | Kiguchi i sar. (17)              |

\* p.o. = oralno; i.p. = intraperitonealno; i.t. = intratekalno

# + = antinociceptivni efekt; +/- = slab antinociceptivni efekt; - = bez efekta

Klinička efikasnost karbamazepina u terapiji neuropatskog bola izuzetno je dobro ispitana. Naime, od prvog izveštaja o analgetičkom dejstvu kod trigeminusne neuralgije 1962. godine (18) do danas, sprovedene su brojne studije u cilju da se ispita efikasnost i podnošljivost karbamazepina kod različitih neuropatskih bolnih stanja. Iako je u većini sprovedenih ispitivanja pokazano pozitivno dejstvo karbamazepina u smislu redukovanja bolnih simptoma, mnoge studije kritikovane su zbog manjkavosti u dizajnu ili statističkoj obradi podataka (2). Za sada je najbolje dokumentovana efikasnost ovog leka u terapiji trigeminusne neuralgije i dijabetičke polineuropatije. Neuralgija trigemina trenutno je jedina indikacija za primenu karbamazepina u terapiji neuropatskog bola u Velikoj Britaniji i kod nas (Tabela II).

Najčešća neželjena dejstva karbamazepina u terapiji neuropatskog bola prikazana su u Tabeli III.

### **3.2. Fenitoin**

Fenitoin je prvi antikonvulzivni lek upotrebljen kao analgetik u terapiji trigeminusne neuralgije, još 40-tih godina prošlog veka (4). Analgetičko dejstvo fenitoina objašnjava se sposobnošću blokade voltažno-zavisnih Na<sup>+</sup> kanala, inhibicije presinaptičkog oslobađanja glutamata i supresije spontanijh ektopičnih neuronskih pražnjenja (19). Ovo ukazuje da se njegovo dejstvo ostvaruje prevashodno na nivou perifernog nociceptivnog sistema (Slika 1). U eksperimentalnom modelu neuropatskog bola, fenitoin, međutim, nije ostvario antinociceptivno dejstvo (Tabela I).

Nema mnogo validnih kliničkih dokaza o efikasnosti fenitoina kod neuropatskih bolova (Tabela II), a postoje i negativni rezultati (20). Time se objašnjava podatak da je fenitoin indikovao u terapiji neuropatskog bola samo u Velikoj Britaniji, i to kod neuralgije trigemina rezistentne na karbamazepin (21).

U kliničkim ispitivanjima efikasnosti i podnošljivosti fenitoina u terapiji neuropatskih bolova najčešće neželjeno dejstvo je vrtoglavica (Tabela III).

**Tabela II** Antiepileptici koji su u kliničkim studijama ostvarili pozitivna dejstva u terapiji neuropatskog bola (2, 22, 23, 24, 25, 26) i njihove indikacije u terapiji neuropatskog bola u SAD, Velikoj Britaniji i kod nas

**Table II** Antiepileptic drugs with positive effects in treatment of neuropathic pain in clinical trials (2, 22, 23, 24, 25, 26) and their indications in treatment of neuropathic pain in the USA, Great Britain and our country

| Antiepileptik        | Neuropatsko bolno stanje* kod koga je lek ostvario pozitivno dejstvo u randomiziranim kontrolisanim kliničkim studijama | Neuropatsko bolno stanje* kod koga je lek ostvario pozitivno dejstvo u otvorenim kliničkim studijama ili studijama pojedinačnih slučajeva | Indikacije u terapiji neuropatskog bola |                                |                                 |
|----------------------|---|---|---|--------------------------------|---------------------------------|
|                      |   |   | SAD <sup>a</sup>                        | Velika Britanija <sup>b</sup>  | Srbija i Crna Gora <sup>c</sup> |
| karbamazepin         | NT, DN, PHN, NNSIM  | NT, DN, PHN, NNSIM, FB, PBMS, CPIB  | NT, NG                                  | NT                             | NT                              |
| fenitoin             | DN, ENB   | NT, DN, PHN, NNSIM, NBS   | -                                       | NT rezistentna na karbamazepin | -                               |
| lamotrigin           | NT, HIV-PN, ENB   | NT, DN, FB, PBMS  | -                                       | -                              | -                               |
| gabapentin           | DN, PHN, NNSIM  | NT, DN, HIV-PN, PBMS, NBS   | PHN                                     | Neuropatski bol                | Neuropatski bol                 |
| okskarbazepin        | NT  | NT, DN  | -                                       | -                              | -                               |
| valproinska kiselina | -   | NT, NBS   | -                                       | -                              | -                               |
| topiramet            | -   | NBS   | -                                       | -                              | -                               |

\* **CPIB** = centralni post-insultni bol; **DN** = dijabetička neuropatija;

**ENB** = eksperimentalni neuropatski bol; **FB** = fantomski bol;

**HIV-PN** = HIV polineuropatija; **NBS** = neuropatski bolni sindromi (uključujući kancerski bol i refleksnu simpatičku distrofiju); **NG** = neuralgija glosofaringeusa;

**NNSIM** = neuralgija nakon simpatektomije; **NT** = neuralgija trigeminusa;

**PBMS** = paroksizmalni bol u multiploj sklerozi; **PHN** = postherpetička neuralgija

<sup>a</sup> Prema PDR (27)

<sup>b</sup> Prema BNF (21)

<sup>c</sup> Prema Registru lekova (28)



**Tabela III** Najčešća neželjena dejstva zabeležena u kliničkim ispitivanjima efikasnosti i podnošljivosti primene antiepileptika u terapiji neuropatskog bola (modifikovano prema 2)

**Table III** The most frequent adverse effects noted in clinical trials of efficacy and tolerability of antiepileptic drugs in treatment of neuropathic pain (modified according to 2)

| Antiepileptik | Neželjena dejstva  |
|---------------|--|
| karbamazepin  | pospanost, vrtoglavica, ataksija, interakcije sa drugim lekovima, retko krvne diskrazije |
| fenitoin      | vrtoglavica  |
| lamotrigin*   | vrtoglavica, zatvor, mučnina, pospanost, diplopija                                       |
| gabapentin    | vrtoglavica, pospanost   |
| okskarbazepin | pospanost, vrtoglavica, ataksija, umor   |

\* Zabeležena neželjena dejstva rezultat su kombinovane primene lamotrigina sa karbamazepinom ili fenitoinom (30)

### 3.3. Lamotrigin

Lamotrigin je feniltriazinski derivat i spada u antiepileptike novije generacije. Blokira voltažno-zavisne Na<sup>+</sup> kanale i inhibira presinaptičko oslobađanje glutamata (29), dakle, može ostvariti anagetičko delovanje na nivou perifernog i centralnog nervnog sistema (Slika 1). U nekoliko različitih eksperimentalnih modela neuropatskog bola, lamotrigin ostvaruje antinociceptivne efekte (Tabela I).

U kliničkim ispitivanjima, najubedljiviji dokazi o analgetičkom dejstvu lamotrigina u terapiji neuropatskih bolnih stanja dobijeni su kod neuralgije trigeminusa, HIV polineuropatije i eksperimentalnog neuropatskog bola (Tabela II). Naročito je interesantan rezultat studije u kojoj je lamotrigin, kao adjuvantna terapija karbamazepinu ili fenitoinu, ispoljio efikasnost u suzbijanju bolova kod neuralgije trigeminusa refraktarne na ova dva leka (30). Najčešća neželjena dejstva zabeležena u ovoj studiji prikazana su u Tabeli III. Postoje dobri eksperimentalni i klinički dokazi o efikasnosti lamotrigina u terapiji neuropatskog bola, međutim, izvesni rezultati iz dobro dizajniranih kliničkih ispitivanja su negativni (31), što ukazuje na potrebu za daljim ispitivanjem kako bi se jasnije odredilo mesto ovog antiepileptika u terapiji neuropatskih bolova.

### 3.4. Gabapentin

Među antiepilepticima novije generacije koji se koriste u terapiji neuropatskog bola, gabapentin je za sada najbolje ispitan lek. Razvijen je kao strukturni analog GABA-e, ali ne poseduje direktno dejstvo na GABA-receptore, niti utiče na metabolizam i preuzimanje ovog neurotransmitera (32). Analgetičko dejstvo gabapentina objašnjava se blokadom voltažno-zavisnih  $\text{Ca}^{2+}$  kanala u kičmenoj moždini, čime se suprimira čitava serija procesa uključenih u nastanak i održavanje centralne senzitivacije (33). Dakle, antineuralgičko dejstvo gabapentina ostvaruje se prevashodno na nivou centralnog nervnog sistema (Slika 1), iako postoje eksperimentalni dokazi i o njegovom perifernom dejstvu (34). U eksperimentalnim modelima neuropatskog bola, gabapentin ostvaruje antinociceptivna dejstva, kako nakon sistemske, tako i nakon lokalne, centralne primene (Tabela I), što dodatno potvrđuje nalaz o centralnom dejstvu ovog leka.

U pogledu broja publikovanih rezultata kliničkih studija, ima znatno manje dokaza o efikasnosti gabapentina u terapiji neuropatskog bola, u poređenju sa dokazima o efikasnosti karbamazepina. Međutim, kliničke studije koje su pokazale pozitivno dejstvo gabapentina imaju daleko bolji dizajn, osmišljen prema principima savremene kliničke farmakologije. To je razlog da se gabapentin danas smatra najbolje ispitanim antiepileptikom u terapiji neuropatskog bola. U dve velike, randomizirane, dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije, pokazana je efikasnost gabapentina u terapiji neuropatskih bolova, kod postherpetičke neuralgije (24) i dijabetičke neuropatije (25). Pored ovih, u još nekoliko studija pokazana su analgetička dejstva gabapentina u različitim neuropatskim bolnim stanjima, zbog čega se ovaj lek danas smatra lekom prvog izbora u terapiji postherpetičke neuralgije i drugih neuropatskih bolova u Americi, Velikoj Britaniji i kod nas (Tabela II). Izuzetak predstavlja neuralgija trigeminusa, gde je CBZ zadržao primarno mesto kao za sada najbolje ispitan i najefikasniji lek.

Najčešća neželjena dejstva gabapentina u terapiji neuropatskih bolova su vrtoglavica i pospanost (Tabela III).

### 3.5. Okskarbazepin

Okskarbazepin je antiepileptik nove generacije (uveden je u terapiju epilepsije 90-tih godina prošlog veka). Razvijen je po uzoru na karbamazepin (predstavlja keto derivat karbamazepina), sa ciljem da se zadrži terapijska efikasnost i minimiziraju neželjena dejstva, kao i mogućnost interakcije sa drugim lekovima. Dosadašnja ispitivanja i klinička iskustva potvrdila su da okskarbazepin zaista poseduje slična farmakološka dejstva kao karbamazepin, uz znatno prihvatljiviji profil neželjenih dejstava i smanjenu mogućnost interakcija (26).

Analgetičko dejstvo okskarbazepina objašnjava se njegovim dejstvom, kako na periferiji, tako i na nivou centralnog nervnog sistema (Slika 1). Na periferiji, okskarbazepin ima sposobnost da suprimira generisanje visoko-frekventnih impulsa u perifernim nervnim vlaknima, bez uticaja na normalno sprovođenje (35), najverovatnije blokadom voltažno-zavisnih Na<sup>+</sup> kanala. Pored toga, postoje dokazi o inhibitornom dejstvu okskarbazepina na voltažno-zavisne Ca<sup>2+</sup> kanale i posledičnoj inhibiciji postsinaptičkih ekscitatornih potencijala izazvanih glutatomom, čime se na nivou kičmene moždine suprimira sprovođenje bolnih impulsa i nastanak centralne senzitivacije (36).

Dokazi o antinociceptivnom dejstvu okskarbazepina znatno su oskudniji u poređenju sa karbamazepinom. Za sada, ovo dejstvo okskarbazepina pokazano je u nekoliko animalnih modela neuropatskog bola (Tabela I), a od skora postoji i dokaz o njegovom antinociceptivnom dejstvu u modelu inflamatornog bola (10).

U kliničkim studijama u kojima je upoređivana efikasnost okskarbazepina i karbamazepina u terapiji neuralgije trigeminusa, ustanovljena je komparabilna efikasnost ova dva leka (37,38). Okskarbazepin se pokazao kao lek koji se bolje podnosi, jer izaziva manje neželjenih dejstava, iako su ona po svom karakteru veoma slična neželjenim dejstvima koja izaziva karbamazepin (Tabela III). Pored toga, okskarbazepin je nešto slabiji lek od karbamazepina, što zahteva primenu oko dvostuko većih doza da bi se postigli optimalni terapijski efekti. Takođe postoji i nekoliko dokaza o analgetičkom dejstvu okskarbazepina u terapiji dijabetičke neuropatije i drugih neuropatskih bolnih stanja (Tabela II). Pored toga što okskarbazepin, primenjen kao monoterapija, ostvaruje analgetičko dejstvo u terapiji neuropatskih bolova, ovaj lek može biti i korisna dodatna terapija. Naime, pokazano je da je dodatak

okskarbazepina značajno redukovao bol u pacijenata sa različitim neuropatskim bolovima nepotpuno kontrolisanim gabapentinom (39).

Zaključno, sve je više dokaza o analgetičkom dejstvu okskarbazepina koji ukazuju da ovaj lek može biti potencijalna zamena za karbamazepin u terapiji neuropatskih bolova.

### **3.6. Ostali antiepileptici**

Pored toga što postoje izvesni eksperimentalni i/ili klinički dokazi o analgetičkom dejstvu valproinske kiseline, topiramata i nekih drugih antiepileptika u terapiji različitih neuropatskih bolnih stanja (Tabele I, II), njihova uloga još je nerazjašnjena. Stoga su potrebna dodatna ispitivanja koja bi dokumentovala moguća dejstva i odredila ulogu ovih lekova u terapiji neuropatskog bola.

## **4. Perspektiva**

Istraživanja mehanizama nastanka neuropatskog bola obezbedila su važna saznanja o ključnim patofiziološkim promenama u centralnom i perifernom nervnom sistemu kod neuropatskog bola i omogućila raspoznavanje nekoliko veoma značajnih ciljnih mesta dejstva lekova. Antiepileptici, kao lekovi koji stabilizuju membrane nervnih ćelija, ostvaruju inhibitorno dejstvo na procese odgovorne za nastanak i održavanje neuropatskih bolnih simptoma, kako na periferiji, tako i na nivou centralnog nervnog sistema. Stoga, dalja istraživanja u pravcu rasvetljavanja patofizioloških mehanizama nastanka neuropatskog bola, mehanizama dejstva antiepileptika i utvrđivanja njihove kliničke efikasnosti u terapiji različitih neuropatskih bolnih stanja, predstavlja budući pravac usavršavanja terapije neuropatskog bola.

## **5. Zaključak**

Iz podataka prezentovanih u ovom članku, može se zaključiti da antiepileptici imaju veoma važnu ulogu u terapiji neuropatskih bolnih stanja i da će u budućnosti, najverovatnije, postajati sve značajniji. Prema trenutno raspoloživim dokazima, najefikasniji antiepileptik u terapiji neuropatskih bolova je gabapentin. On je lek prvog izbora u terapiji neuropatskih bolova, izuzev neuralgije trigeminusa, gde je karbamazepin

zadržao primat, zahvaljujući rezultatima kliničkih ispitivanja i dugogodišnjem iskustvu iz kliničke primene. Novije kliničke studije će pomoći da se rasvetli uloga kako starih (fenitoin, valproinska kiselina), tako i novih antiepileptika (lamotrigin, okskarbazepin, topiramet i dr.) u terapiji neuropatskog bola.

## ANTIEPILEPTIC DRUGS FOR TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN

MAJA A. TOMIĆ<sup>2</sup>, SONJA M. VUČKOVIĆ<sup>2</sup>,  
RADICA M. STEPANOVIĆ-PETROVIĆ<sup>1</sup>, NENAD UGREŠIĆ<sup>1</sup>,  
MILICA Š. PROSTRAN<sup>2</sup>, BOGDAN BOŠKOVIĆ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Belgrade*

<sup>2</sup> *Department of Clinical Pharmacology, Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade*

<sup>3</sup> *Military Medical Academy, Belgrade*

### **Abstract**

Neuropathic pain, a form of chronic pain, caused by injury or disease of the peripheral or central nervous system, is a therapeutic challenge to clinicians because it does not respond well to traditional pain therapies. Basic research of pathophysiological mechanisms of neuropathic pain has shown many similarities between the morphological and biochemical changes observed in epilepsy and neuropathic pain, which gave the rationale for examination and use of antiepileptic drugs (AED) in management of neuropathic pain disorders. Carbamazepine was the first AED studied in clinical trials, achieving positive results predominantly in the treatment of trigeminal neuralgia, and took its place in therapy of this particular neuropathic pain disorder. Gabapentin, a newer AED, has the most clearly demonstrated analgesic effect for the treatment of neuropathic pain, specifically for treatment of painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia and is considered the first choice of therapy for neuropathic pain. There is increasing evidence that

oxcarbazepine, keto-derivative of carbamazepine, produces analgesic effect in both experimental and clinical studies. Due to less frequency and severity of adverse effects it is considered as an alternative to carbamazepine in a treatment of neuropathic pain. There is insufficient evidence about efficacy of phenitoin, lamotrigine and some others AED in the treatment of neuropathic pain disorders. Future advances in treatment of neuropathic pain are directed on understanding the pathophysiological mechanisms underlying neuropathic pain and further examining the mechanisms of action of AED, and their efficacy and safety in treatment of neuropathic pain.

**Key words:** antiepileptic drugs, neuropathic pain

## Literatura

1. McCleane G. Pharmacological management of neuropathic pain. *CNS Drugs* 2003; 17 (14):1031-43.
2. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. *Drugs* 2000; 60(5): 1029-52.
3. Beydoun A, Backonja MM. Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: S18-S30.
4. Bergouignan M. Cures heureuses de nevralgies faciales essentielles par diphenylhidantoinate de soude. *Rev Laringol Otol Rhinol* 1942; 63: 34-41.
5. Satoh M, Foong FW. A mechanism of carbamazepine-analgesia as shown by bradykinin-induced trigeminal pain. *Brain Res Bull* 1983; 10(3): 407-9.
6. Burchiel KJ. Carbamazepine inhibits spontaneous activity in experimental neuromas. *Exp Neurol* 1988; 102(2): 249-53.
7. Schirrmacher K, Mayer A, Walden J, i sar. Effects of carbamazepine on action potentials and calcium currents in rat spinal ganglion cells in vitro. *Neuropsychobiology* 1993; 27(3): 176-9.
8. Foong FW, Satoh M. The periaqueductal gray is the site of the antinociceptive action of carbamazepine as related to bradykinin-induced trigeminal pain. *Br J Pharmacol* 1984; 83(2): 493-7.
9. Chapman V, Suzuki R, Chamarette HL, i sar. Effects of systemic carbamazepine and gabapentin on spinal neuronal responses in spinal nerve ligated rats. *Pain* 1998; 75(2-3): 261-72.

10. Tomić M, Vučković S, Stepanović-Petrović R, Ugrešić N, Prostran M, Bošković B. The anti-hyperalgesic effects of carbamazepine and oxcarbazepine are attenuated by treatment with adenosine receptor antagonists. *Pain* 2004; 111(3): 253-260.
11. Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR, i sar. The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 1997; 324: 153-160.
12. Gonzalez MI, Field MJ, Hughes J, i sar. Evaluation of selective NK1 receptor antagonist CI-1021 on animal models of inflammatory and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 294 (2): 444-50.
13. Cho HS, Kim MH, Choi DH, i sar. The effect of intrathecal gabapentin on mechanical and thermal hyperalgesia in neuropathic rats induced by spinal nerve ligation. *J Korean Med Sci* 2002; 17(2): 225-9.
14. Kayser V, Christensen D. Antinociceptive effect of systemic gabapentin in mononeuropathic rats, depends on stimulus characteristics and level of test integration. *Pain* 2000; 88(1): 53-60.
15. Fox A, Gentry C, Patel S, i sar. Comparative activity of the anti-convulsants oxcarbazepine, carbamazepine, lamotrigine and gabapentin in a model of neuropathic pain in the rat and guinea-pig. *Pain* 2003; 105: 355-62.
16. Nakamura-Craig M, Follenfant RL. Effect of lamotrigine in the acute and chronic hyperalgesia induced by PGE<sub>2</sub> and in the chronic hyperalgesia in rats with streptozotocin-induced diabetes. *Pain* 1995; 63(1): 33-7.
17. Kiguchi S, Imamura T, Ichikawa K, i sar. Antinociceptive effect of oxcarbazepine (KIN-493/OCBZ) in diabetic animals and its pharmacological properties. *The Pharmacologist* 2002; 44: A54.
18. Blom S. Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug. *Lancet* 1962; I: 839-40.
19. Yaari Y, Devor M. Phenytoin suppress spontaneous ectopic discharge in rat sciatic nerve neuromas. *Neurosci Lett* 1985; 58(1): 117-22.
20. Chadda VS, Mathur MS. Double blind study of the effects of diphenylhydantoin in diabetic neuropathy. *J Assoc Phys India* 1978; 26: 403-6.
21. British National Formulary 46. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2003.
22. Zakrzewska JM, Patsalos PN. Long-term cohort study comparing medical (oxcarbazepine) and surgical management of intractable trigeminal neuralgia. *Pain* 2002; 95(3):259-66.
23. Beydoun A. Postherpetic neuralgia: role of gabapentin and other treatment modalities. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 6: S51-6.
24. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, i sar. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(21):1837-42.

25. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, i sar. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(21): 1831-6.
26. Carrazana E, Mikoshiba I. Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: S31-S35.
27. Physicians' Desk Reference. Electronic library. Medical Economics Company Inc, 2003.
28. Ivanović Lj i sar. Registar lekova 2003. XII izdanje, Centar za informacije o lekovima, Apotekarska ustanova Beograd, Beograd, 2003.
29. Leach MJ, Marden CM, Miller AA. Pharmacological studies on lamotrigine, a novel potential antiepileptic drug. II. Neurochemical studies on the mechanism of action. *Epilepsia* 1986; 27: 490-7.
30. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, i sar. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 73(2): 223-30.
31. 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.
32. McNamara J. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In: Goodman & Gilman's *The Pharmacological basis of therapeutics*, 10<sup>th</sup> ed., McGraw Hill, 2001: 521-47.
33. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101 (6): 359-71.
34. Pan H-L, Eisenach JC, Chung JM. Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges. *J Pharm Exp Ther* 1999; 288: 1026-30.
35. Ichikawa K, Koyama N, Kiguchi S, i sar. Inhibitory effect of oxcarbazepine on high-frequency firing in peripheral nerve fibers. *Eur J Pharmacol* 2001; 420 (2-3): 119-22.
36. Beydoun A, Kutluay E. Oxcarbazepine. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (1): 59-71.
37. Lindstrom P. The analgesic effect of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Pain* 1987; 4: S85.
38. Beydoun A, Schmidt D, D'Souza J. Meta-analysis of comparative trials of oxcarbazepine versus carbamazepine in trigeminal neuralgia. Poster presented at the 21<sup>st</sup> American Pain Society Annual Meeting, Baltimore, USA, 14-17 March 2002.
39. Royal M, Wienecke G, Movva V, i sar. Open-label trial of oxcarbazepine in neuropathic pain. 2nd World Congress of World Institute of Pain. Istanbul, Turkey, 2001.