

Trattamento della nevralgia post-herpetica con l'associazione di tramadolo, paracetamolo, gabapentin ed anestetico locale: esperienza clinica su 26 pazienti

Treatment of post-herpetic neuralgia with a combination of tramadol, paracetamol, gabapentin and local anaesthetic: clinical trial on 26 patients

Summary

The aim of this trial was to assess the efficacy and tolerability of an analgesic treatment protocol for post-herpes neuralgia using a combination of tramadol, paracetamol, gabapentin, local anaesthetics and regional electroanalgesia. Even with a numerically limited sample, it is possible to state on the basis of the data gathered that the treatment protocol proposed is effective and safe, since it led to a decrease in pain symptoms and an improvement in quality of life, without significant side effects.

Pieri M. Treatment of post-herpetic neuralgia with a combination of tramadol, paracetamol, gabapentin and local anaesthetic: clinical trial on 26 patients. *Trends Med* 2007; 7(3):181-188.

© 2007 Pharma Project Group srl

Key words:

**post-herpetic neuralgia
tramadol**

Introduzione

La neuropatia post-herpetica è una patologia del sistema nervoso periferico conseguente l'infezione da Herpes Zoster, caratterizzata da dolore che permane da 1 a 3 mesi dopo la risoluzione dell'eruzione cutanea.

La neuropatia post-herpetica tende a risolversi spontaneamente nei soggetti più giovani, mentre rappresenta un'importante sfida terapeutica nei soggetti di età avanzata. Si stima che il 50% dei pazienti ultrasessantenni e il 15% di tutti i pazienti che hanno contratto la malattia riferisca persistenza o progressione del dolore o la sua ricomparsa dopo remissione clinica. Tali pazienti riferiscono un dolore continuo, urente e lancinante lungo il dermatomero coinvolto, spesso esacerbato dal contatto della cute lesionata¹.

L'Herpes Zoster si manifesta come un'eruzione cutanea vescicolare caratterizzata da infiammazione del derma, presenza di corpi inclusi intranucleari, edema delle cellule dell'epidermide, formazione di cellule giganti; le lesioni iniziali possono diventare secondariamente infette con eventuali processi necrotici ed emorragici locali. La lesione guarisce attraverso un processo di crostificazione e può lascia-

✉ **Marco Pieri**

U.O. Anestesia e Rianimazione 1
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
Stabilimento Ospedaliero di Cisanello
Via Paradisa, 2
56124 Pisa (PI)
Tel. 050/99.68.53
m.pieri9@virgilio.it

re aree cutanee ipopigmentate e cicatriziali; le vescicole generalmente crostificano in circa sette giorni e guariscono in un mese². L'eruzione vescicolare è spesso preceduta e poi accompagnata da dolore locale anche molto severo, parestesie e/o disestesie a distribuzione dermatomeric³.

Accurate descrizioni sulle caratteristiche cliniche dell'infezione da Herpes Zoster sono presenti già negli antichi annali. Nel 1831 Bright suggerì l'origine neurologica dell'Herpes Zoster per la caratteristica distribuzione dell'eruzione cutanea che richiama il coinvolgimento nervoso segmentario; nel 1892 von Bokay stabilì che Herpes Zoster e varicella erano differenti manifestazioni dello stesso processo eziologico, ma si deve ad Hope-Simpson nel 1965 la teoria che lo Zoster sia determinato dal virus della varicella latente nei gangli sensitivi e riattivato in condizioni di immunodepressione. Il virus varicella-zoster è stato poi isolato negli anni '70 nei gangli dorsali di pazienti deceduti per linfoma maligno o per morbo di Hodgkin associati ad Herpes Zoster acuto, confermando la teoria precedente.

In letteratura, l'incidenza dell'Herpes Zoster è stimata attorno ai 120-140 casi ogni 100.000 persone, con una predisposizione progressivamente più alta con l'aumentare dell'età e una riduzione della capacità immunitaria cellulomediata⁴.

La nevralgia post-herpetica è la più frequente e impegnativa complicanza della patologia herpetica e rappresenta una condizione di particolare impegno terapeutico.

L'incidenza della nevralgia, comunemente definita come dolore persistente per un periodo superiore ad un mese dalla manifestazione del caratteristico rash cutaneo segmentale, è variamente stimata tra il 9 ed il 15% dei casi; l'incidenza e la gravità sono direttamente correlate con l'età, così come accadeva per la patologia di base, tanto da far definire la nevralgia come una delle problematiche geriatriche rilevanti e in evoluzione nei paesi sviluppati⁵. La distribuzione dermatomeric della nevralgia riflette quella dell'originario Herpes Zoster, con predilezione per la regione toracica e per la branca oftalmica del nervo trigemino. Una volta guarito il rash cutaneo, può residuare un dolore sordo, continuo ed urente o anche un dolore parossistico e lancinante; la sintomatologia viene aggravata da ogni contatto con la

cute coinvolta (allodinia), dall'attività fisica, dai cambi di temperatura, dallo stato emozionale e può associarsi a prurito anche forte ed a disestesie, con inevitabili ripercussioni sulla qualità della vita⁶⁻⁸. La morbilità di questa malattia è condizionata, oltre che dall'età dei pazienti e dalle loro situazioni generali ed immunitarie spesso alterate o compromesse, dalla limitata efficacia e dagli effetti collaterali dei farmaci comunemente impiegati.

Alcuni studi evidenziano come un trattamento precoce della patologia erpetica acuta con l'utilizzo di farmaci antivirali, così come un trattamento antalgico efficace iniziato contestualmente allo sviluppo del rash vescicolare, possano ridurre l'incidenza o attenuare l'intensità dell'insorgenza della neuropatia post-herpetica; d'altra parte, una volta insorta, la neuropatia appare una vera sfida terapeutica, poiché può evolvere verso una patologia dolorosa cronica⁹.

I protocolli di trattamento proposti per la nevralgia post-herpetica sono molteplici e variegati, con un denominatore comune rappresentato dalla convinzione che un buon controllo del dolore acuto dell'herpes è importante per ridurre il rischio e/o per attenuare gli effetti di un'eventuale neuropatia secondaria. L'approccio terapeutico alla neuropatia post-herpetica prevede un approccio multimodale comprendente gli antidepressivi triciclici, gli anticonvulsivanti, i trattamenti topici con FANS e/o anestetici e gli analgesici oppioidi¹⁰⁻¹⁴. In particolare, alcune molecole hanno ricevuto un riconoscimento internazionale nella gestione di questa complessa sintomatologia dolorosa. Il tramadolo, grazie al suo duplice meccanismo d'azione, di analgesico oppioide con azione agonista sui recettori μ , e di non oppioide con inibizione del reuptake di noradrenalina e serotonina, ha dimostrato la sua efficacia in numerosi studi clinici nel trattamento sintomatico delle neuropatie periferiche^{13, 14}.

Poiché la neuropatia post-herpetica colpisce prevalentemente pazienti anziani in polifarmacoterapia, il tramadolo presenta alcuni vantaggi, quali lo scarso rischio di interazioni farmacologiche e la posologia semplice (nessun adeguamento posologico fino a 75 anni d'età)¹⁵. Purtroppo molto spesso il paziente giunge all'osservazione dello specialista antalgico tardivamente e lontano dalla fase acuta vescicolare, con conseguente disomogeneità di trattamento progressivo.

Scopo della presente osservazione è quello di valutare efficacia e tollerabilità di un protocollo di trattamento antalgico su pazienti ambulatoriali con neuropatia post-herpetica, giunti in tempi diversi all'osservazione specialistica dopo guarigione dalla fase acuta.

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio aperto prospettico allo scopo di valutare efficacia e tollerabilità di un trattamento combinato di tramadolo, paracetamolo, gabapentin e anestetico locale in pazienti affetti da neuropatia post-herpetica.

Il protocollo di terapia antalgica applicato su tutti i pazienti prevedeva un'infiltrazione con anestetici locali nella regione interessata dalla nevralgia utilizzando ropivacaina 2% 5-8 ml, con ripetizione ogni 4 giorni per 16-32 giorni; l'infiltrazione era seguita da una seduta di elettroanalgesia locale con l'utilizzo di correnti faradiche (FAR III 2-10 mA) alternate a TENS (15-50 mA) ogni 3 minuti per 20 minuti. Ogni paziente associava al trattamento locale uno schema terapeutico farmacologico che prevedeva l'assunzione di tramadolo (1,5-2,5 mg/kg/24 ore in tre somministrazioni os), paracetamolo (500 mg ogni 8 ore os) e gabapentin (300 mg ogni 8 ore os); in caso di insorgenza di effetti collaterali correlabili ai farmaci utilizzati, era prevista la modifica dei dosaggi in corso (tabella 1).

Per ogni paziente sono stati registrati la durata del trattamento farmacologico, gli eventuali effetti collaterali correlabili al trattamento stes-

so, l'intensità del dolore utilizzando la Scala Numerica Verbale a 10 punti a partire dalla prima valutazione ed ogni 4 giorni per 32 giorni; successivamente l'intensità del dolore è stata valutata mensilmente per i successivi 8 mesi. È stata inoltre effettuata una valutazione del dolore su base multidisciplinare, con l'osservazione degli effetti determinati dal dolore sulle principali attività quotidiane e le sue ricadute sull'umore secondo la scala del Brief Pain Inventory (BPI); è stato infatti valutato, utilizzando una scala a 10 punti, quanto il dolore condizionava nel paziente in esame le attività quotidiane, lo stato dell'umore, le attività motorie e quelle lavorative o domestiche, le relazioni sociali, il sonno, le attività ludiche¹⁶. La valutazione multidisciplinare è stata effettuata negli stessi tempi di osservazione previsti per la valutazione dell'intensità del dolore. I dati raccolti sono stati analizzati secondo una statistica di tipo descrittivo.

Risultati

La casistica presentata è costituita da 26 pazienti osservati in regime ambulatoriale tra il giugno 1998 ed il settembre 2005, tutti affetti da neuropatia post-herpetica con fase acuta vescicolare superata; si tratta di soggetti in prevalenza di sesso maschile (61,5%), con età media pari a 58,6 anni e con distribuzione della patologia erpetica iniziale e della nevralgia secondaria a livello toracico (53,8%), lombare (38,5%) e cervicale (7,7%). La popolazione osservata è stata distinta in due gruppi, diversificando i pazienti che risultavano essere guariti dalla fase acuta

Tabella 1. Protocollo di trattamento antalgico. Sono schematizzati i dettagli del trattamento antalgico suddivisi in terapia locale e farmacologica.

Infiltrazione di anestetico locale nella regione interessata dalla nevralgia con ropivacaina 2% 5-8 ml, ripetuti a distanza di 4 giorni per 16-32 giorni

Elettroanalgesia locale con correnti faradiche (FAR III 2-10 mA) alternate a TENS (15-50 mA) ogni 3 minuti per 20 minuti, dopo l'iniezione di anestetico locale

Terapia farmacologica

- **tramadolo** (1,5-2,5 mg/kg/24 ore in tre somministrazioni os)
- **paracetamolo** (500 mg ogni 8 ore os)
- **gabapentin** (300 mg ogni 8 ore os)

In caso di insorgenza di effetti collaterali era prevista la modifica dei dosaggi

Tabella 2. Casistica.

Periodo di osservazione:	Giugno 1998-Settembre 2005
Numero di pazienti osservati:	26 (tutti in regime ambulatoriale)
Età media:	58,6 anni (range: 42-79 anni)
Sesso:	M = 61,5% (n=16) F = 38,5% (n=10)
Peso medio:	74,8 kg (range: 54-93 kg)
Caratteristiche della patologia herpetica	
• Distribuzione dell'herpes zoster	
Toracica:	53,8% (n=14)
Lombare:	38,5% (n=10)
Cervicale:	7,7% (n=2)
• Tempo di inizio della terapia vs scomparsa del rash cutaneo	
rash guarito da meno di 60 giorni =	61,5% (n=16)
rash guarito da più di 60 giorni =	38,5% (n=10)

vescicolare da meno di 60 giorni (61,5%) rispetto a quelli nei quali il rash cutaneo era guarito da più di 60 giorni (38,5%) e che erano giunti quindi alla nostra osservazione per la nevralgia più tardivamente (tabella 2). Nella tabella viene inoltre riassunta la casistica considerata nello studio mettendo in evidenza le sedi di distribuzione della patologia herpetica. L'elaborazione dei dati raccolti mostra una durata media della terapia farmacologica pari a 55,6 giorni con un range di 27-75 giorni, mentre la durata media della terapia locale (infiltrazione di anestetico locale ed elettroanestesia successiva) è risultata pari a 19,6 giorni con range di 16-36 giorni. I pazienti che avevano iniziato il trattamento antalgico per la nevralgia più precocemente, cioè che erano guariti dalla patologia acuta da meno di 60 giorni

(*rash* <60 giorni), hanno presentato una durata media sia della terapia farmacologica che del trattamento locale inferiori rispetto a quelli che avevano iniziato il protocollo per la nevralgia più tardivamente. Nello specifico per quanto riguarda il trattamento farmacologico, se questo risultava iniziato in un periodo inferiore ai 60 giorni dalla guarigione della fase acuta dell'herpes, presentava una durata media di 47,9 giorni (range 32-60 giorni), contro i 58,9 giorni di terapia (range 42-75 giorni) necessari ai pazienti che avevano iniziato il trattamento più tardivamente (rash guarito da più di 60 giorni). Il trattamento locale, invece, presentava una durata media di 21 giorni (range 16-36 giorni) nei pazienti trattati più precocemente (*rash* <60 gg) e di 26 giorni (range 24-36 giorni) nei trattamenti più tardivi (*rash* >60 gg).

Tabella 3. Risultati dello studio: viene evidenziata, per ciascuna terapia adottata, la durata in giorni suddivisa in trattamento antalgico precoce (*rash* <60 gg) e trattamento tardivo (*rash* >60 gg).

- **Durata media della terapia farmacologica**

55,6 giorni (range 27-75 giorni)

rash > 60 gg → 58,9 giorni (range 42 – 75 giorni)

rash < 60 gg → 47,9 giorni (range 32 – 60 giorni)

- **Durata media della terapia locale (anest. loc.+ elettroanalg.)**

19,6 giorni (range 16-36 giorni)

rash > 60 gg → 26 giorni (range 24 – 36 giorni)

rash < 60 gg → 21 giorni (range 16 – 36 giorni)

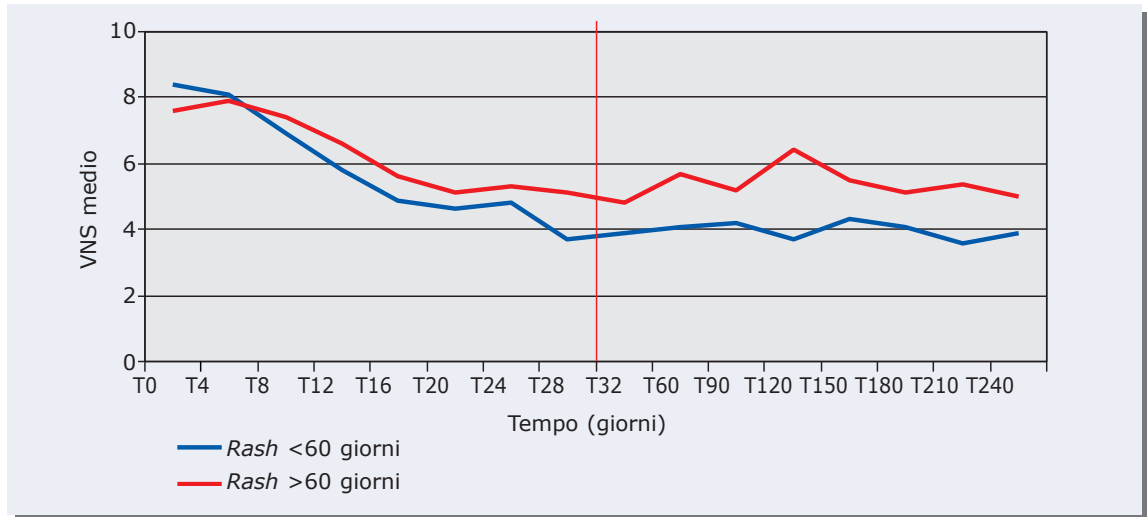
- **Necessità di ripetere terapia locale entro 8 mesi**

38,9% (n=7)

rash > 60 gg → 60% (n=6 pz su 10)

rash < 60 gg → 31,2% (n=5 pz su 16)

Figura 1. Intensità della sintomatologia dolorosa rilevata mediante Scala Numerica Verbale a 10 punti (0 → 10) ogni 4 giorni per 32 giorni e successivamente valutata mensilmente per altri 8 mesi. È evidenziato l'andamento dei pazienti entrati in trattamento precocemente (*rash* <60 giorni) e quello dei pazienti trattati tardivamente (*rash* >60 giorni).



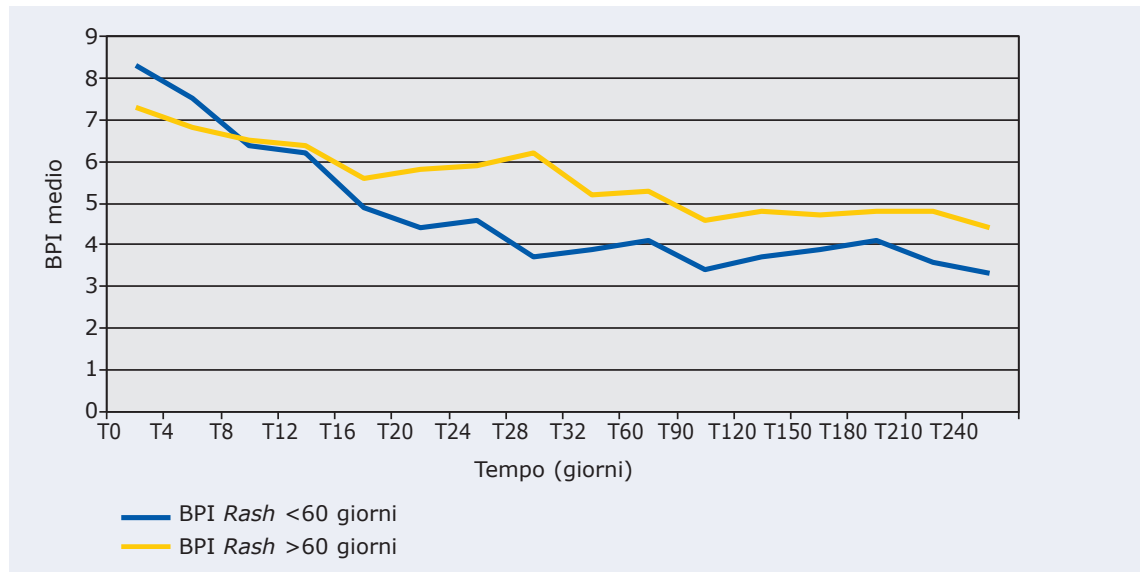
Il 38,9% dei pazienti esaminati ($n=7$) ha avuto necessità di ripetere la terapia locale entro gli 8 mesi per recrudescenza della sintomatologia nevritica; anche in questo caso, i soggetti maggiormente esposti sono risultati quelli che avevano iniziato tardivamente il primo trattamento anti-nevritico (*rash* >60 gg), con il 60% dei casi di recidiva (6 pazienti su 10), mentre tra i trattamenti più precoci (*rash* <60 gg) la necessità di ripetere la terapia locale è stata riscontrata nel 31,2% dei casi (5 pazienti su 16) (tabella 3).

Per quanto riguarda il controllo antalgico, è stata osservata una riduzione della sintomatologia dolorosa nell'80,7% dei casi (21/26), con VNS dopo 32 giorni inferiore del 45% circa rispetto al valore di partenza. L'intensità media registrata della sintomatologia dolorosa tende a ridursi progressivamente nel tempo, con VNS medi pari a 4-5 dopo 32 giorni di trattamento. Il trattamento dei pazienti con episodio acuto più recente (*rash* <60 giorni) è risultato più efficace e stabile nel tempo, mentre i pazienti nei quali l'episodio acuto era meno recente (*rash* >60 giorni) hanno presentato una risposta antalgica meno efficace, con un VNS medio registrato mai sceso sotto il 5 (figura 1). Per quanto riguarda la valutazione degli effetti del dolore sulle funzioni multiple (attività generali, umore, attività motorie, lavoro, relazioni interpersonali, sonno, svago), effettuata tramite la Scala BPI, si è osservato un costante miglioramento della qualità della vita nei pa-

zienti trattati ed anche in questo caso il trattamento precoce (*rash* <60 giorni) sembra garantire risultati migliori, come è evidenziato dal grafico riportato in figura 2.

Gli eventi avversi registrati in corso di trattamento sono riassunti nella tabella 4. La nausea è risultato l'effetto collaterale più frequentemente lamentato soprattutto nelle prime fasi del trattamento (46,1% dei pazienti), ed è comprensibilmente spiegabile con la tipologia dei farmaci utilizzati. Nel 15% dei pazienti sono stati riscontrati episodi di vomito, anche in questo caso soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento; cefalea e sensazioni di sonnolenza e/o di modesta sedazione hanno interessato circa il 25-30% dei pazienti e sono risultati in massima parte eventi sporadici e non correlabili temporalmente con il protocollo di terapia, pur essendo anche in questo caso motivabili con la tipologia dei farmaci utilizzati. In un caso si è verificata una lesione cutanea nella sede del trattamento locale: si è trattato di un'ustione di natura elettrica di I grado di circa 3 cm di diametro, che si è risolta spontaneamente in tempi brevi e non ha interferito con il protocollo di trattamento in corso (è stato solo necessario evitare il trattamento con elettroanalgesia direttamente sulla zona lesa fino alla completa guarigione). Gli eventi avversi riscontrati hanno reso necessaria una riduzione dei dosaggi di gabapentin nel 30,8% dei pazienti e di tramadolo nel 7,7% dei casi, ma non è stato mai necessario sospendere il tratta-

Figura 2. Valutazione del dolore su base multidisciplinare utilizzando la Scala del Brief Pain Inventory (BPI) a 10 punti (0 → 10), effettuata negli stessi tempi di osservazione previsti per la valutazione dell'intensità del dolore.



to in corso. Si è trattato in ogni caso di effetti collaterali non gravi, facilmente risolvibili ed in buona parte comprensibili per la tipologia di farmaci utilizzata.

Conclusioni

La nevralgia post-herpetica è la più frequente e impegnativa complicanza della patologia herpetica e rappresenta una condizione di particolare impegno terapeutico, che prevede un approccio farmacologico multimodale tempestivo¹⁰⁻¹⁴.

Tuttavia molto spesso il paziente giunge all'osservazione dello specialista analgico tardivamente e lontano dalla fase acuta vescicolare, con conseguente sintomatologia dolorosa cronica secondaria. La tempestività del trattamento analgico è fondamentale; infatti, minore è il tempo che intercorre tra la fase acuta e il trattamento analgico, più efficace risulta il protocollo terapeutico proposto.

I dati raccolti in questo studio dimostrano l'efficacia del protocollo combinato di tramadolo, paracetamolo, gabapentin, anestetico locale ed elettroanalgesia in pazienti affetti da neuropatia post-herpetica; in particolare, i pazienti che hanno iniziato il protocollo precocemente (rash dell'Herpes Zoster guarito da meno di 60 giorni) hanno ottenuto un controllo del dolore più marcato e più stabile nel tempo (VNS medio 3-4 a 8 mesi), con un contemporaneo miglioramento della loro qualità di vita (BPI medio 3-4 a 8 mesi). Considerando la riduzione del dolore (VNS medio di 8 al basale e VNS medio di 3,8 a 32 giorni di osservazione), è possibile affermare, in base anche ai criteri riportati in letteratura^{17,18}, che lo schema terapeutico proposto è risultato efficace nella gestione di una patologia tanto complessa. Il trattamento precoce è certamente più efficace e soddisfacente anche a medio-lungo termine. È quindi consigliabile anticipare il trattamento analgico già nella fase

Tabella 4. Effetti collaterali correlabili al trattamento.

Nausea	46,1%	(n=12)
Vomito	15,4%	(n=4)
Cefalea	30,8%	(n=8)
Vertigine	7,8%	(n=2)
Sedazione/sonnolenza	26,9%	(n=7)
Lesione cutanea in sede di trattamento locale	3,8%	(n=1)

acuta vescicolare per ridurre al minimo l'insorgenza della neuropatia post-herpetica: l'incidenza, la durata e la gravità della nevralgia rimane ancora oggi correlata all'uso di misure di prevenzione da attuarsi già nella fase acuta^{5,9}.

Da recenti revisioni critiche della letteratura internazionale riguardanti tramadolo nel trattamento del dolore neuropatico, con specifico riferimento alle neuropatie periferiche, emerge un profilo di buona efficacia analgesica e tollerabilità^{13,14,19,20}.

Anche gli anticonvulsivanti, in particolare gabapentin e pregabalin, si sono dimostrati utili nel controllo della sintomatologia dolorosa da neuropatia e rimangono il trattamento di prima scelta nella gestione della nevralgia post-herpetica^{1, 19}.

L'approccio farmacologico multimodale, che prevede la combinazione gabapentin tramadolo, risulta di notevole utilità perché i farmaci agiscono con meccanismi complementari; inoltre, l'associazione dei due farmaci permette di ridurre il dosaggio, con la conseguenza di mantenere una buona analgesia ma di ottenere un migliore profilo di tollerabilità. In particolare, nel protocollo terapeutico proposto il quantitativo massimo di gabapentin è di 900

mg/die, contro dosaggi medi più elevati (900-3600 mg/die) usati nel caso di trattamento singolo. Questo permette anche di ridurre la vertigine, l'effetto collaterale più frequente con il trattamento singolo, dal 31% al 7,8%²¹. L'utilizzo di paracetamolo a dosaggi non elevati (1,5 grammi al giorno) sembra ulteriormente potenziare l'azione antalgica e nella nostra esperienza rappresenta un punto fondamentale nell'approccio multimodale, consentendo ulteriore riduzione dei dosaggi delle singole molecole utilizzate.

A breve-medio termine appare inoltre importante l'approccio locale con infiltrazione di anestetici locali (Ropivacaina 2%), seguita da elettroanalgesia (correnti faradiche alternate a TENS): la riduzione del dolore in fase acuta sembra giovare in modo rilevante di tale trattamento.

Sulla base dei dati raccolti, anche con un campione osservato numericamente limitato e statisticamente non significativo, è possibile affermare che il protocollo terapeutico proposto per la gestione della neuropatia post-herpetica è risultato efficace e sicuro, avendo consentito una riduzione della sintomatologia dolorosa ed un miglioramento della qualità della vita, senza effetti collaterali rilevanti. **TiM**

Bibliografia

1. Niv D, Maltzman-Tseikhin A. Postherpetic neuralgia: the never-ending challenge. *Pain Practice* 2005; 5(4):327-340.
2. Arvin AM. Varicella-Zoster Virus. In: Fields DM, Knipe PN, Howley PM, et al. (Eds). *Fields Virology*, Third ed. Lippincott, Philadelphia, 1996: 2485-2547.
3. Hope-Simpson RE. The nature of Herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58:9-20.
4. Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurland LT, et al. Risk of cancer after herpes zoster: a population based study. *N Engl J Med* 1982; 307:393-397.
5. Zuccati G, Rapaccini AL, Tiradrilli L, et al. Herpes zoster. Dal trattamento antivirale alla prevenzione della nevralgia post-erpetica. *Trends Med* 2002; 2:215-240.
6. Watson CPN (ed). *Pain research and clinical management: vol.8. Herpes zoster and postherpetic neuralgia*. New York, Elsevier, 1993.
7. Galil K, Choo PW, Donahue JG, et al. The sequelae of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1997; 157:1209-1213.
8. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335:32-42.
9. Portenoy RK. Neuropathic pain. In: Portenoy RK, Kanner RK (Eds). *Pain management and theory and practice*, 1996; 83-125.
10. Watson CPN. The medical treatment of postherpetic neuralgia: antidepressants, anticonvulsants, opioids and practical guidelines for management. In: Watson CPN, Gershon AA. eds. *Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia*. 2nd ed. New York: Elsevier Press, 2001; 243-254.
11. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60:1524-1534.
12. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neur* 2006; 13:1153-1169.
13. Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR. Tramadol for neuropathic pain (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
14. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, 2006.
15. Klotz U. Tramadol - the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical

- cal management of pain. *Arzneim Forsch Drug Res* 2003; 53:681-687.
16. **Cleeland CS.** Pain assessment in cancer. In: Osoba D. ed. *Effect of cancer on quality of life*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1991; 293-305.
 17. **Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, et al.** Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94:149-158.
 18. **Jensen MP, Chen C, Brugger AM.** Interpretation of Visual Analog Scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain* 2003; 4(7):407-414.
 19. **Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al.** Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118:289-305.
 20. **Mattia C, Coluzzi F.** Tramadol focus on musculoskeletal and neuropathic pain. *Minerva Anestesiol* 2005; 71:565-584.
 21. **Bollettino d'informazione sui farmaci**, Anno XII - N.4, 2005 Gabapentin e pregabalin nel dolore neuropatico cronico (152-159).