

Nöropatik Ağrı Tedavisinde Gabapentin Kullanımı ve Etkinliği

Efficacy and Usage of Gabapentin in the Treatment of Neuropathic Pain

İlke Coşkun-Benlidayı

M.D.
Department of Physical Therapy and Rehabilitation
Çukurova University, Medical Faculty
icbenlidayi@cu.edu.tr

Sibel Başaran

M.D.
Department of Physical Therapy and Rehabilitation
Çukurova University, Medical Faculty
sbasaran@cu.edu.tr

Tunay Sarpel

M.D.
Department of Physical Therapy and Rehabilitation
Çukurova University, Medical Faculty
tunays@yahoo.com

This study was presented at IXth National Pain Congress, 16-19 May 2007, Istanbul- Turkey and published as an abstract in Ağrı Dergisi, page:178.

Submitted : January 22, 2008
Revised : February 23, 2008
Accepted : March 20, 2008

Corresponding Author:

Dr. İlke Coşkun-Benlidayı,
Department of Physical Therapy and Rehabilitation
Çukurova University, Medical Faculty
Adana, Turkey

Telephone: +90- 322 3386429
E- mail: icbenlidayi@cu.edu.tr

Özet

Amaç: Gabapentin nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan antiepileptik bir ajandır. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde nöropatik ağrı tedavisinde gabapentinin kullanımı ve etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada nöropatik ağrı nedeniyle gabapentin tedavisi almakta olan 106 hasta değerlendirildi. Retrospektif olarak hastaların demografik verileri, tanıları, semptom süreleri, ağrı kontrolü için gabapentin öncesinde ve gabapentin ile birlikte kullandıkları medikasyonlar, gabapentin kullanım süreleri ve dozları dosyalarından kaydedildi. Telefon viziti ile hastaların gabapentinin etkinliğini Likert skalası (0-4) ile değerlendirmeleri istendi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları 56.8±12.6 olup, %57.5'i kadın idi. Ortalama semptom süreleri ve gabapentin kullanım süreleri sırasıyla 5.35±5.0 yıl ve 11.13±9.9 ay idi. Ortalama gabapentin dozu 1.606,6±505,3 mg idi. Hastaların %61.3'ü santral nöropatik ağrı, %38.7'si periferik nöropatik ağrı nedeniyle gabapentin kullanmaktaydı. Tedavi etkinliğini global değerlendirme skoru ortalama 1.9±1.3 idi. Hastaların %51'i tedavi etkinliğini hafif veya orta, %32'si ise iyi veya çok iyi olarak değerlendirdi. Santral ve periferik nöropatik ağrılı hastaların tedavi etkinliğini global değerlendirme skorları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi.

Sonuç: Gabapentin nöropatik ağrı tedavisinde orta derecede etkili olarak bulunmuştur. Hastaların çoğunluğu spinal stenozla bağlı kord kompresyonu ve radikulopati tanısı ile gabapentin kullanmaktaydı. Bu nedenle gabapentinin bahsedilen spesifik nöropatik ağrı durumlarındaki etkinliğini araştırmak üzere prospektif, randomize, kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: **Ağrı; Gabapentin; Nöropati; Tedavi Sonucu**

Abstract

Purpose: Gabapentin is an antiepileptic agent used for the treatment of neuropathic pain. This study was aimed to evaluate the usage and efficacy of gabapentin in neuropathic pain.

Material and Methods: A hundred and six patients who prescribed gabapentin for neuropathic pain were assessed. Demographic data, initial diagnosis, symptom duration, previous medications, medications used with gabapentin, duration and dosage of gabapentin were recorded retrospectively. Patients were asked to evaluate efficacy of treatment by Likert scale (0-4) via phone visits.

Results: Mean age of patients was 56.8±12.6 and 57.5% of them were female. Mean duration of symptoms and duration of gabapentin usage were 5.35±5.0 years and 11.13±9.9 months respectively. Mean gabapentin dosage was 1606.6±505.3 mg. Global assessment of treatment efficacy was 1.9±1.3. 51% of our patients rated the efficacy of treatment as mild or moderate, whereas 32% of them rated as good or very good. No statistically significant difference was detected between patients with central and peripheral neuropathic pain based on global assessment of treatment efficacy.

Conclusion: Gabapentin was evaluated as moderately effective for the treatment of neuropathic pain. Majority of patients had radiculopathy and spinal cord compression due to spinal stenosis. Prospective, randomized controlled trials are needed to investigate efficacy of gabapentin in these particular neuropathic pain conditions.

Key Words: **Gabapentin; Neuropathy; Pain; Treatment Outcome.**

Giriş

Nöropatik ağrı, sinir sistemindeki primer bir lezyon ya da disfonksiyon sonucunda ortaya çıkan ağrı şeklinde tanımlanmaktadır (1). Sinir sistemindeki lezyonun lokalizasyonuna göre nöropatik ağrı santral ve periferik olarak iki gruba ayrılır. Sık görülen periferik nöropatik ağrı tipleri; kompleks bölgesel ağrı sendromu, tuzak nöropatileri, diyabetik nöropati, fantom ağrısı, postherpetik nevralji, trigeminal nevralji, radikülopati, kemoterapi ya da alkole bağlı polinöropati ve inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropatidir. Santral nöropatik ağrı nedenleri arasında ise spinal stenoza bağlı kompresif miyelopati, multipl skleroz ya da parkinson hastalığına bağlı ağrı, iskemi veya radyasyon sonrası miyelopati, inme ya da post-travmatik medulla spinalis yaralanmasına bağlı ağrı ve siringomiyeli sayılabilir (2).

Nöropatik ağrı prevalansı kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların yapılmamış olması nedeniyle kesin olarak bilinmemektedir. Genel popülasyonun yaklaşık %1-1,5 kadarını etkilediği öne sürülmektedir (3). Nöropatik ağrı tanısı; ayrıntılı anamnez, sistemlerin gözden geçirilmesi, dikkatli fizik muayene ve nörolojik muayene, uygun laboratuvar tetkikleri, manyetik rezonans görüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalara dayanır. Etkin tedavi uygun tanı konulmasına bağlıdır (3).

Nöropatik ağrı tedavisi hayvan çalışmalarından elde edilen umut verici sonuçlara ve çeşitli nöropatik ağrı mekanizmalarını hedef alan ilaçların olmasına rağmen halen çok zordur (4). Bununla birlikte, nöropatik ağrı uygun bir şekilde tedavi edildiğinde hastaların büyük kısmının ağrısında anlamlı bir azalma olmaktadır. Ancak bir grup hastada yararlı olduğu gösterilmiş bir ilacın nöropatik ağrısı tamamen farklı bir mekanizmaya dayanan başka bir hasta grubunda da kullanıma eğilimi nedeniyle başarısız sonuçlar da alınabilmektedir (5).

Nöropatik ağrı tedavisi için çeşitli kriterler vardır. Bu kriterler yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalarda tutarlı sonuçlar elde edilmesi, yüksek oranda ağrı kesici etkiye ilaveten diğer tedavi seçeneklerine üstünlük, kalıcı ağrı kesici etki, yan etkilerin az ve hafif olması, yaşam kalitesi üzerine etki ve düşük maliyet olarak sıralanabilir. Bu kriterlerden biri olan ağrının kesilmesi göz önüne alındığında nöropatik ağrı tedavi algoritması sırasıyla trisiklik antidepressanlar> opioidler ≥ tramadol ≥ gabapentin/pregabalin şeklindedir. Etkinlik kriterleri ağrının kesilmesi ile birlikte yaşam kalitesi ölçeklerine dayandırıldığında trisiklik antidepressanlar, karbamazepin ve fenitoin için böyle bir veri

olmadığından liste gabapentin/pregabalin>tramadol> opioidler>trisiklik antidepressanlar şeklinde değişmektedir (6).

Nöropatik ağrı tedavisi seçeneklerinden biri olan gabapentin, γ -aminobütirik asid (GABA) analogudur (7). GABA agonisti gibi davranması beklense de gabapentinin GABA reseptörleri üzerine direk etkisi yoktur ve GABA geri alınımını artırmaz (8). Gabapentinin etki mekanizması voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ subünitesine bağlanması ile ilişkilendirilebilir (7,8). Antikonvülzan bir ajan olan gabapentinin randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar sonucunda, birçok santral ve periferik nöropatik ağrı durumlarında etkin olduğu saptanmıştır (9).

Bu çalışmanın amacı kliniğimizde çeşitli nöropatik ağrılı durumların tedavisinde gabapentinin kullanımı ve etkinliğini değerlendirmektir.

Yöntem ve Gereçler

Çalışmamıza Haziran 2004-Aralık 2006 arasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na başvuran ve santral nöropatik ağrı (spinal stenoza bağlı kord kompresyonu veya miyelopati ve spinal kord yaralanması) veya periferik nöropatik ağrı (diyabetik nöropati, kompleks bölgesel ağrı sendromu, radikülopati veya tuzak nöropatileri) nedeniyle gabapentin kullanan 106 hasta dahil edildi.

Retrospektif olarak hastaların dosyaları incelenerek demografik verileri, tanıları, semptom süreleri, nöropatik ağrı kontrolü için gabapentin başlanmadan önce ve gabapentin ile birlikte kullandıkları ilaçlar (parasetamol, non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar ve diğer kronik ağrı tedavisinde kullanılan ajanlar), gabapentin kullanım süreleri ve dozları kaydedildi. Hastaların dosyaları incelendikten sonra telefon viziti yapılarak hastalardan gabapentinin etkinliğini Likert skalasına göre değerlendirmeleri istendi (0-etkisiz, 1-hafif, 2-orta, 3-iyi, 4-çok iyi).

İstatistiksel analizler "SPSS 11.0 for Windows" paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında değişkenlerin dağılımı normal olmadığından "Mann Whitney-U testi" ve korelasyonlar için de Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SS ve ortanca (min-maks) olarak verildi ve $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubumuzun yaş ortalaması 56.8 ± 12.6 (27–86 yaş) idi ve %57.5'ini (n=61) kadınlar oluştuyordu. Hastaların %61.3'ü santral nöropatik ağrı (spinal stenoza bağlı kord kompresyonu veya miyelopati ve spinal kord yaralanması) ve %38.7'si periferik nöropatik ağrı (diyabetik nöropati, kompleks bölgesel ağrı sendromu, radikülopati veya tuzak nöropatileri) nedeniyle gabapentin kullanılmaktaydı.

Hastaların ortalama semptom süreleri, gabapentin kullanım süreleri ve gabapentin dozu ile global etki değerlendirmeleri tablo I'de verilmiştir.

Hastaların %57.5'i ağrı kontrolü için tek başına gabapentin, %33'ü gabapentin ile birlikte NSAİ ilaç veya parasetamol, %9.5'i de gabapentin ile birlikte diğer kronik ağrı tedavisi ajanlarını kullanılmaktaydı.

Hastaların Likert skalasına göre tedavi etkinliğini global değerlendirme skoru ortalama 1.91.3 (0–4) idi. Hastaların %40.7'si tedaviyi etkisiz veya hafif etkili, %47'si orta veya iyi, %12.3'ü ise çok iyi olarak değerlendirdi (Şekil 1). Global etki değerlendirmesi <2 olan hastalarla 2 olan hastaların yaş, semptom süresi, gabapentin kullanım süresi ve gabapentin dozu karşılaştırıldığında gabapentin kullanım süresi dışında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo II). Global etki değerlendirmesi <2 olan grubun gabapentin kullanım süresi diğer gruba göre anlamlı olarak daha kısa idi ($p=0.017$).

Nöropatik ağrı tedavisi için gabapentine ilaveten bir veya daha fazla sayıda ilaç almakta olan hastaların global etki değerlendirmesi (1.61.2), ağrı kontrolü için tek başına gabapentin almakta olan hastaların global etki değerlendirmesi (2.11.3) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0.042$).

Hasta grubumuzda en fazla spinal stenoza bağlı kord kompresyonu ve radikülopatide kullanılmış olan gabapentinin bu gruplarda tedavi etkinliğini global değerlendirme skorları sırasıyla 1.71.3 ve 2.41.2 olarak değerlendirilmiştir.

Santral ve periferik nöropatik ağrılı hastaların semptom süresi, gabapentin kullanım süresi, gabapentin dozu, tedavi etkinliğini global değerlendirmesi ve gabapentinle birlikte kullandığı ilaç sayısı ile karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo III).

Hastaların global etki değerlendirme skorları ile semptom süresi, gabapentin dozu, gabapentin kullanım süresi arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo I. Hasta grubunun (n= 106) karakteristik özellikleri.

Değişken	Değerler
Yaş (yıl)	Ortalama±SS 56.8±12.6 ortanca (min-maks) 56.5 (27–86)
Semptom süresi (ay)	Ortalama±SS 65.3±64.4 ortanca (min-maks) 48.0 (6-360)
Gabapentin kullanım süresi (ay)	Ortalama±SS 11.2±10.2 ortanca (min-maks) 10.0 (1-48)
Gabapentin dozu (mg/gün)	Ortalama±SS 1606.6±505.3 ortanca (min-maks) 1600 (600-2400)
Global etki değerlendirmesi	Ortalama±SS 1.9±1.3 ortanca (min-maks) 2 (0-4)

SS, Standart sapma.

Tablo II. Global etki değerlendirmesi (GED) <2 ve >2 olan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

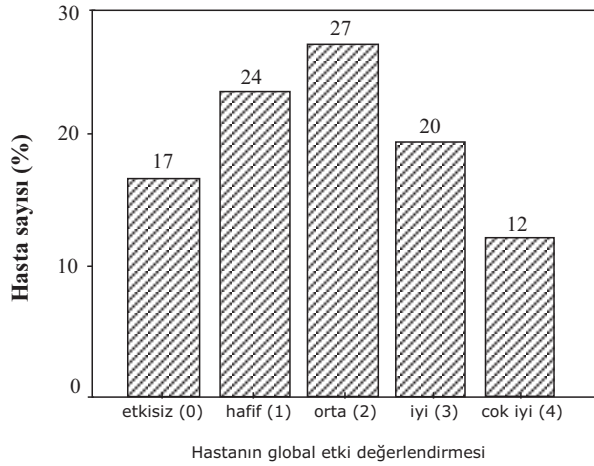
	GED <2 (n=43)	GED ≥2 (n=63)	p:
Yaş (Yıl)	Ortalama±SS 55.6±12.5 ortanca (min-maks) 55 (28-81)	57.7±12.6 58 (27-86)	0.395
Semptom süresi (ay)	Ortalama±SS 63.5±69.9 ortanca (min-maks) 42 (6-240)	66.5±60.8 48 (6-240)	0.615
Gabapentin kullanım süresi (ay)	Ortalama±SS 9.0±10.0 ortanca (min-maks) 5 (1-42)	12.7±10.2 12 (1-42)	0.017
Gabapentin dozu (mg/gün)	Ortalama±SS 1648.8±567.9 ortanca (min-maks) 1800 (600-2400)	1577.8±460.2 1600 (600-2400)	0.445

SS, standart sapma. GED= 0-etkisiz, 1-hafif, 2-orta, 3-iyi, 4-çok iyi

Tablo III. Santral ve periferik nöropatik ağrılı hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

	Santral nöropatik (n=65)	Periferik nöropatik (n=41)	P
Yaş (Yıl)			
Ortalama±SS	59.6±12.7	52.4±11.2	0.003
Ortanca (min-maks)	62 (30-86)	54 (27-73)	
Semptom süresi (ay)			
Ortalama±SS	70.7±64.3	53.9±51.7	0.205
Ortanca (min-maks)	48 (6-240)	42 (6-240)	
Gabapentin kullanım süresi (ay)			
Ortalama±SS	9.8±7.4	13.2±12.9	0.533
Ortanca (min-maks)	11 (1-24)	10 (1-42)	
Gabapentin dozu (mg/gün)			
Ortalama±SS	1590.8±480.8	1631.7± 547.0	0.715
Ortanca (min-maks)	1600 (600-2400)	1600 (600-2400)	
Hastanın global değerlendirilmesi			
Ortalama±SS	1.7±1.3	2.0±1.3	0.181
Ortanca (min-maks)	2 (0-4)	2 (0-4)	
Gabapentin ile birlikte kullanılan ilaç sayısı (n)			
Ortalama±SS	0.6±0.6	0.5±0.9	0.126
Ortanca (min-maks)	1 (0-2)	0 (0-3)	

SS, Standart sapma.

**Şekil 1.** Hasta grubunun ilaç etkinliğini global değerlendirilmesi

Tartışma

Gabapentinin etkinliği heterojen hasta grubumuzun %59.3'ü tarafından orta, iyi ve çok iyi olarak, %40.7'si tarafından ise etkisiz veya hafif etkili olarak değerlendirilmiştir.

Santral ve periferik nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmakta olan gabapentin bizim hasta grubumuzda en fazla spinal stenozla bağlı kord kompresyonunda kullanılmıştır ve bu hasta grubu tarafından gabapentin tedavisi orta derecede etkili olarak bulunmuştur. Çok yakın zamanda ülkemizden bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada lomber spinal stenozda gabapentinin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya 55 kişi dahil edilmiş ve hastalar kontrol ve tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Her iki grubu da egzersiz, çelik balenli lumbosakral korse ve NSAİ ilaç şeklindeki standart tedavi verilmiştir. Tedavi grubunda standart tedaviye ilaveten 900 mg/gün ile başlayıp hastanın tedaviye cevabına göre 2400 mg/gün'e kadar çıkılacak şekilde gabapentin verilmiş. Gabapentinin yürüme mesafesi, ağrı skorları, motor ve duyu fonksiyonlar üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Hastalara 4 ay boyunca tedavi verilmiş ve 4. Ayda değerlendirmeler tekrarlanmıştır. Gabapentinin yürüme mesafesinde standart tedaviye oranla anlamlı olarak daha fazla artış sağladığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte gabapentin ile tedavi edilen grupta ağrı skorlarında ve duyu defisitinde de iyileşme gözlenmiştir (10).

Nöropatik ağrı tedavisi için gabapentine ilaveten bir veya daha fazla ilaç almakta olan hastaların global etki değerlendirilmesi tek başına gabapentin almakta olan hastaların global etki değerlendirilmesinden daha düşük bulundu. Gabapentine ilaveten bir veya daha fazla ilaç almakta olan hastaların tedaviye daha dirençli olması bunun nedeni olarak düşünülebilir.

Backonja ve arkadaşlarının (11) diyabetik hasta grubunda yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada diyabetik periferik nöropati ile ilişkili ağrıda gabapentinin etkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte gabapentinin hastaların yaşam kalitesi ve ruhsal durumu üzerine de olumlu etkileri tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da diyabetik nöropatik ağrı nedeniyle gabapentin tedavisi almakta olan hastalarımız tarafından tedavi etkinliği orta-iyi olarak değerlendirilmiştir. Dallochio ve arkadaşları (12) tarafından yürütülen bir çalışmada ağrılı diyabetik nöropatide gabapentin parastezi ve ağrının ortadan kaldırılması bakımından amitriptiline göre daha etkili bulunmuştur. Bununla birlikte gabapentin amitriptiline göre daha az yan etkiye neden olmuştur. Fakat diyabetik periferik nöropatik ağrı tedavisinde gabapentin

ve amitriptilinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada Morello ve arkadaşları (13) iki ilaç arasında ortalama ağrı skoru ve global ağrı skoru verileri göz önüne alındığında anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Gorson ve arkadaşları (14) 900mg/gün dozundaki gabapentinin ağrılı diyabetik nöropatide etkisiz ya da çok az etkili olduğu kanısına varmışlardır.

Tan ve arkadaşları (15) kompleks bölgesel ağrı sendromunun erken evresinde gabapentinin ağrı kontrolünde etkili olduğu fakat diğer semptomlar üzerine etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. van de Vusse (16) ve arkadaşları yürüttükleri randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çaprazlamalı çalışma sonucunda kompleks bölgesel ağrı sendromu Tip I'de gabapentinin ağrı kontrolünde hafif derecede etkili olduğu kanısına varmışlardır. Kompleks bölgesel ağrı sendromu nedeniyle gabapentin kullanan hasta sayımız yeterli olmadığından bu endikasyondaki tedavi etkinliğini yorumlamak uygun olmamakla birlikte kompleks bölgesel ağrı sendromlu bir hastamız tedaviyi orta derecede etkili olarak değerlendirmiştir.

L5 ya da S1 radikülopatiyeye bağlı olarak lumbosiyataljisi olan hastalarda gabapentin ile ağrı, motor fonksiyon, spinal fleksiyon, düz bacak kaldırma testi ve duyuşal fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptanmıştır (17). Lomber diskektomi operasyonundan sonra oluşan ağrının kontrolünde operasyon öncesi verilen gabapentinin operasyon öncesi verilmesinin postoperatif ağrıyı azalttığı tespit edilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da radikülopati tanısı ile gabapentin almakta olan hastalarımız tedaviyi orta derecede etkili olarak değerlendirmişlerdir.

Spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrıda gabapentin tedavisinin değerlendirildiği bir çalışmada gabapentin ile ağrının frekansı ve yoğunluğunda azalma sağlanmıştır (19). To ve arkadaşları (20), spinal kord yaralanması tanısı ile gabapentin tedavisi başlanmış olan hastaların kayıtlarını incelemişler ve hastaların %76'sında gabapentinin etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Putzke ve arkadaşları (21) spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrıda gabapentinin uzun dönemdeki etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında gabapentinin yan etkileri tolere edebilen hastalar için etkili bir tedavi olabileceği sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda spinal kord yaralanmasına bağlı nöropatik ağrı nedeniyle gabapentin kullanmakta olan iki hastamız tedaviyi orta derecede etkili olarak değerlendirmiştir.

Gabapentin, heterojen hasta grubumuz tarafından nöropatik ağrı tedavisinde orta derecede etkili olarak değerlendirilmiştir. Santral ve periferik nöropatik ağrılı hastaların tedavi etkinliğini global değerlendirme skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Gabapentinin spinal stenoz ve radikülopatide görülen nöropatik ağrı durumlarındaki etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların sayısı yetersiz olduğundan bu konu ile ilgili prospektif, randomize, kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Mellegers MA, Furlan AD, Mailis A. Gabapentin for Neuropathic Pain: Systematic Review of Controlled and Uncontrolled Literature. *Clin J Pain* 2001; 17:284–295.
2. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60:1524-1534.
3. Vadalouca A, Siafaka I, Argyra E, Vrachnou E, Moka E. Therapeutic management of chronic neuropathic pain: an examination of pharmacologic treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088:164-186.
4. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Chronic neuropathic pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21:129-136.
5. Beniczky S, Tajti J, Timea Varga E, Vecsei L. Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. *J Neural Transm* 2005; 112:735-749.
6. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118:289–305.
7. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002; 59 (5 Suppl 2):14–17.
8. Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med* 2004; 18:5-11.
9. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20:CD005452.
10. Yaksi A, Ozgonenel L, Ozgonenel B. The efficiency of gabapentin therapy in patients with lumbar spinal stenosis. *Spine* 2007; 32:939-942.
11. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1831-1836.
12. Dallochio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolì S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20:280-285.
13. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159:1931-1937.
14. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999; 66:251-252.
15. Tan AK, Duman I, Taskaynatan MA, Hazneci B, Kalyon TA. The effect of gabapentin in earlier stage of reflex sympathetic dystrophy. *Clin Rheumatol* 2007; 26:561-565.
16. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol* 2004;4:13.
17. Yildirim K, Sisecioglu M, Karatay S, et al. The effectiveness of gabapentin in patients with chronic radiculopathy. *Pain Clin* 2003;15:213-218.
18. Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17:65-68.
19. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogun TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004; 29:743-751.
20. To TP, Lim TC, Hill ST, et al. Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:282-285.
21. Putzke JD, Richards JS, Kezar L, Hicken BL, Ness TJ. Long-term use of gabapentin for treatment of pain after traumatic spinal cord injury. *Clin J Pain* 2002;18:116-121.