



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Amitryptylina, karbamazepina,
diklofenak, klodronian disodowy
w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych**
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję czynną
we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce
Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.19.2019

Data ukończenia: 5 czerwca 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
2.1. Neuralgia, ból neuropatyczny.....	4
2.2. Dyskopatia.....	11
2.3. Postępujące kostniejące zapalenie mięśni	12
3. Wskazanie dowodów naukowych	14
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
3.2. Opis badań włączonych do analizy	15
3.2.1. Amitryptylina w neuralgii i i bólu neuropatycznym	15
3.2.2. Karbamazepina w neuralgii i i bólu neuropatycznym innych niż określone w ChPL.....	20
3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	25
4. Źródła.....	27
5. Załączniki.....	29
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań	29
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	31

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.16.2016, na podstawie którego zostały wydane opinie Rady Przejrzystości nr 208/2016, 209/2016, 210/2016, 211/2016 w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających niniejsze substancje czynne w zakresach wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystykach Produktu Leczniczego (ChPL):

- amitryptylinę w neuralgii i bólu neuropatycznym;
- karbamazepinę w neuralgii i bólu neuropatycznym innych niż określone w ChPL;
- diklofenak w dyskopatii;
- klodronian disodowy w postępującym, kostniejącym zapaleniu mięśni.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.12.2018 r. klodronian disodowy m.in. we wskazaniu: postępujące, kostniejące zapalenie mięśni został usunięty z listy leków refundowanych od 01.01.2019 r. Jednak zgodnie z pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4604.900.2018.JKB ww. substancja czynna została uwzględniona w niniejszym opracowaniu.

2. Rekomendacje kliniczne

2.1. Neuralgia, ból neuropatyczny

Dnia 21.05.2019 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 r.

Ze względu na fakt, że w ww. raporcie nie podano przeszukanych źródeł danych w niniejszym opracowaniu sprawdzono, czy istnieją aktualizacje wytycznych opisanych w poprzednim raporcie. Wytycznych klinicznych poszukiwano także w ramach przeglądu systematycznego, opisanego w rozdziale 3 przedmiotowego opracowania Agencji oraz na stronach polskich i ogólnoeuropejskich towarzystw naukowych zajmujących się przedmiotową tematyką. Korzystano także z wyszukiwarki internetowej (zastosowano następujące słowa kluczowe: rekomendacje/wytyczne/stanowisko/konsensus, ból neuropatyczny, neuralgia lub recommendation/guideline/statement/consensus, neuropatic pain, neuralgia/neuralgic pain). Uwzględniano wytyczne opublikowane od 2016 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 16 wytycznych klinicznych dotyczących bólu neuropatycznego oraz 11 dotyczących neuralgii, z których najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Należy podkreślić, że karbamazepina zarejestrowana jest m.in. w idiopatycznym nerwobólu nerwu trójdzielnego, idiopatycznym nerwobólu nerwu językowo-gardłowego, bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej i nerwobólu nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego. W związku z tym, w poniższych rekomendacjach opisano neuralgie, dla których nie wskazano wyłączeń określonych w ChPL dla leków zawierających karbamazepinę.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Ból neuropatyczny	
PTOK 2018 (Polska)	<p>Zalecenia dotyczą chorych na nowotwory z bólem.</p> <p>Koanalgetyki są szczególnie przydatne w leczeniu bólu z komponentem neuropatycznym i kostnym. Najczęściej stosuje się leki przeciwpadaczkowe – głównie gabapentynoidy (gabapentynę i pregabalinę), rzadziej starsze leki, takie jak: kwas walproinowy, klonazepam, karbamazepinę (I, A). Ponadto, często stosowane są leki przeciwdepresyjne – inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (SNRI: wenlafaksyna, duloksetyna), trójcykliczne (TLPD: amitryptylina, nortryptylina) (I, A). Inne grupy leków stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego obejmują leki podawane miejscowo (lignokaina i kapsaicyna) (II, C) oraz systemowo – blokujące receptory NMDA (ketamina i deksrometorfan) (II, B).</p> <p>W bólu kostnym stosowane są najczęściej niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (II, A), bisfosfoniany i denosumab oraz – ze względu na częsty komponent bólu neuropatycznego – leki przeciwpadaczkowe.</p> <p>W terapii bólu neuropatycznego wywołanego uciskiem na nerw i kostnego podaje się glikokortykoidy, zwłaszcza przy zajęciu układu oddechowego i współwystępowaniu duszności, nowotworach wątroby i przerzutach do mózgowia.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: nie podano.</i> <i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
PTBB, PTMP, PTO, PTMR, PTAiT 2017 (Polska)	<p>W rozpoznanym bólu neuropatycznym u chorych na nowotwory w zależności od stopnia nasilenia bólu zaleca się do stosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> w I linii (NRS 1-3): leki przeciwpadaczkowe (gabapentynę lub pregabalinę) ± leki przeciwdepresyjne: SNRI (duloksetynę, wenlafaksynę) lub TLPD (amitryptylinę), w II linii (NRS > 3 pomimo leczenia lekami I linii lub NRS 4-6): opioidy (tramadol) ± leki przeciwpadaczkowe (gabapentynę lub pregabalinę) ± leki przeciwdepresyjne (duloksetynę, wenlafaksynę lub amitryptylinę) ± lidokainę we wlewie dożylnym; lidokainę/plastry lub 8% kapsaicynę/plastry (obwodowy ból neuropatyczny); w III linii (NRS > 3 pomimo leczenia lekami II linii lub NRS 7-10): opioidy (oksykodon, tapentadol, buprenorfinę, metadon) ± leki przeciwpadaczkowe (gabapentynę, pregabalinę, karbamazepinę, okskarbazepinę, kwas walproinowy, topiramę) ± leki przeciwdepresyjne (TLPD, SNRI lub SSRI – paroksetynę, fluoksetynę, escitalopram) ± lidokainę we wlewie dożylnym ± toksynę botulinową (obwodowy ból neuropatyczny); w IV linii (NRS > 3 pomimo leczenia lekami III linii) powinno się dołączyć do terapii: antagonistów receptora NMDA (memantynę, dokstometorfan, ketaminę), kanabinoidy, klonidynę, kortykosteroidy. <p>W przypadku braku skuteczności przedstawionych powyżej postępowań należy rozważyć zastosowanie technik interwencyjnych, np. termolezji, kriolezji, neurolyzy, stymulacji struktur układu nerwowego.</p> <p><i>Wytyczne opracował panel ekspertów w oparciu o przegląd piśmiennictwa (w bazach Embase, Medline, Cochrane).</i> <i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ESMO 2018 (Europa)</p>	<p>Nowotwory związane z bólem neuropatycznym mogą być leczone kombinacją opioidów, należy ostrożnie dawkować adjuwanty, kiedy same opioidy niewystarczająco uśmierzają ból [II, B].</p> <p>Pacjentom z bólem neuropatycznym powinno się podawać albo TLPD albo lek przeciwpadaczkowy i powinno się prowadzić monitorowanie w kierunku działań niepożądanych [I, A].</p> <p>Gabapentyna, pregabalina, duloksetyna i TLPD powinny być silnie zalecane jako monoterapia w I linii leczenia pacjentów z bólem neuropatycznym [I, A].</p> <p>Terapie interwencyjne na podstawie słabych lub nieprzekonywujących dowodów naukowych, powinny być ograniczone do pacjentów z zespołem bólu neuropatycznego niż do tego związanego z nowotworem [II, C].</p> <p>Brak jest dowodów dla rutynowego stosowania ketaminy u pacjentów z nowotworem i bólem neuropatycznym [II, D].</p> <p><i>Poziom dowodów: I – dowody co najmniej z 1 dużego RCT dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał dla błędów) lub metaanalizy dobrze zaprojektowanych RCT bez heterogeniczności, II – małe RCT lub duże RCT z podejrzeniem błędów (niska metodologiczna jakość) lub metaanaliza takich badań z heterogenicznością. Siła rekomendacji: A – silne dowody dla skuteczności z istotną, klinicznie korzyścią (silnie zalecane); B – silne lub umiarkowane dowody dla skuteczności ale z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie zalecane); C – niewystarczające dowody dla skuteczności lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub niekorzyści (np. zdarzenia niepożądane, koszty, itp.) (opcjonalne), D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dla wyników niepożądanych (generalnie niezalecane).</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>SPCG 2019 (Szkocja)</p>	<p>Opioidy są skuteczne w leczeniu bólu neuropatycznego, ale wielu pacjentów potrzebuje adjuwantowych leków przeciwbólowych.</p> <p>I linia leczenia adjuwantowego, obejmuje TLPD (np. amitryptylinę) lub leki przeciwpadaczkowe (np. gabapentynę, pregabalinę). Jeżeli ból ma mieszane pochodzenie i nie jest właściwie kontrolowany, stosuje się konwencjonalne leki przeciwbólowe razem z TLPD lub gabapentyną (pregabalina).</p> <p>II linia leczenia adjuwantowego w ramach specjalistycznej porady opieki paliatywnej, obejmuje: duloksetynę i wenlafaksynę. Należy uwzględnić miejscowe zalecenia w wyborze leku lub zmianie leków, np. w przypadku zbieżności krzyżowej lub okresu wymywania.</p> <p>Skojarzenie opioidów z adjuwantami w leczeniu bólu neuropatycznego jest słabo poparte dowodami naukowymi, więc pacjenci powinni być regularnie monitorowani.</p> <p>Kortykosteroidy (np. deksametazon) mogą być stosowane w specjalnej opiece w bólu neuropatycznym wtórnym do naciekającego nowotworu, szczególnie przy osłabieniu kończyn.</p> <p>Specjaliści mogą zalecać dodanie plastrów z lidokainą lub kremu z kapsaicyną w przypadkach miejscowego bólu, szczególnie z allodynią.</p> <p>Specjaliści mogą zalecać inne przeciwbólowe leki adjuwantowe, np. inne przeciwpadaczkowe (karbamazepinę), alternatywne leki przeciwdepresyjne, ketaminy, metadon.</p> <p>Specjaliści mogą rozważyć wczesne skierowanie na techniki interwencyjne, np. radioterapię, blokadę nerwu, znieczulenie zewnątrzoponowe lub dokanałowe. Można także rozważyć nefarmakologiczne postępowanie u wszystkich pacjentów z bólem, np. fizjoterapię, kognitywną terapię behawioralną; przezskórną, elektryczną stymulację nerwów lub wsparcie psychologiczne i duchowe. Pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym powinni być zachęceni do stosowania samodzielnych zestawów nefarmakologicznego radzenia sobie z bólem.</p> <p><i>Poziom rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wszystkie rodzaje bólu neuropatycznego (z wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego)</p> <ul style="list-style-type: none"> • oferuje się wybranie: amitryptyliny, duloksetyny, gabapentyny lub pregabaliny jako wstępne leczenie bólu neuropatycznego. Jeżeli wstępne leczenie nie jest skuteczne lub jest nietolerowane, oferuje się jeden z pozostałych trzech leków i rozważenie ponownej zmiany leczenia, jeżeli druga i trzecia próba leczenia nie będą skuteczne lub nie będą tolerowane. • tramadol powinno się rozważyć tylko jeżeli potrzebna jest terapia ratunkowa w ostrych przypadkach. • krem z kapsaicyny można rozważyć u osób z miejscowym bólem neuropatycznym, którzy unikają, nie tolerują doustnego leczenia. <p>Nie powinno się rozpoczynać następującego leczenia w bólu neuropatycznym w niewyspecjalizowanych ośrodkach, chyba że specjalista radzi ich zastosowanie: ekstrakt z konopii siewnych, plastry kapsaicyny, lakoamid, lamotrygina, lewetyracetam, morfina, okskarbazepina, topiramata, tramadol (odnosi się do leczenia długoterminowego), wenlafaksyna, kwas walproinowy.</p> <p><i>Poziom rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>DE 2017 (Dania)</p>	<p>Skojarzenie pregabaliny/gabapentyny z TLPD jest użyteczne u pacjentów, którzy nie osiągnęli wystarczającego tłumienia bólu neuropatycznego w monoterapii lub nie tolerują leku w wysokich dawkach, bądź w celu poprawy zaburzeń snu (CDC: I+A). Skojarzenie pregabaliny/gabapentyny z SNRI jest dobrze udokumentowane i oceniane przez niektórych ekspertów jako leczenie uśmierzające ból i z mniejszymi działaniami niepożądanymi niż monoterapia (CDC: I/II + B/C). Istnieją dobre dowody na skuteczność skojarzenia pregabaliny/gabapentyny z opioidami, które były często stosowane w praktyce (CDC: I+B). Nie ma wystarczających dowodów na zalecenie skojarzenia pregabaliny/gabapentyny z SSRI (CDC: III+C) oraz z innymi lekami przeciwpadaczkowymi i innymi opcjami farmakologicznymi (takimi jak: NLPZ, acetaminofen) (CDC: C).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Dowody dotyczące skojarzenia TLPD i SNRI są niewystarczające, chociaż czasem jest ono stosowane w praktyce klinicznej, pomimo ryzyka zespołu serotoninowego (CDC: C). Na podstawie umiarkowanej jakości dowodów naukowych skojarzenie TLPD z SSRI nie jest zalecane, z powodu wysokiego ryzyka zespołu serotoninowego (CDC: D). W oparciu o dobre dowody zaleca się skojarzenie TLPD z opioidami (CDC: I+B). Nie ma wystarczających dowodów na zalecanie skojarzenia TLPD z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (CDC: C) i innymi lekami (np. flufenazyną). Chociaż skojarzenie TLPD z blokerem kanału sodowego (np. lamotryginą) może być rozważone jako ostatnia opcja w leczeniu bólu neuropatycznego lub z tramadolem (CDC: C), które było stosowane w praktyce klinicznej przez niektórych ekspertów.</p> <p>Na podstawie dowodów o umiarkowanej jakości nie zaleca się skojarzenia SNRI z SSRI (CDC: D). Nie ma wystarczających danych na zalecanie skojarzenia SNRI z opioidami/innymi lekami przeciwpadaczkowymi/doskórnymi plastrami/innymi (CDC: C). Nie ma także wystarczających dowodów naukowych do zalecania stosowania: skojarzenia SSRI z innymi lekami (CDC: C), w tym TLPD (CDC: D) oraz skojarzenia opioidów z innymi lekami – SNRI, SSRI, innymi przeciwpadaczkowymi (blokerami kanału sodowego), doskórnymi plastrami i innymi (CDC: C), a także na skojarzenie jakichkolwiek innych leków przeciwpadaczkowych z innymi lekami u pacjentów z bólem neuropatycznym (CDC: C).</p> <p>Z wyjątkiem skojarzenia plastrów doskórnych z pregabalina/gabapentyną, dla którego istnieją jakieś dowody naukowe (CDC: I+A/C), nie ma wystarczających danych dla skojarzenia plastrów doskórnych z innymi opcjami w leczeniu pacjentów z bólem neuropatycznym (CDC: C). Leczenie skórnymi plastrami powinno być rozważane w miejscowym bólu neuropatycznym, z powodu niskiego ryzyka działań niepożądanych, a skojarzenie z jakimś doustnym leczeniem jest możliwe.</p> <p><i>Wytyczne opracował panel ekspertów metodą Delphi.</i> <i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>NWG 2016 (Holandia)</p>	<p>Zaleca się przepisywanie leków przeciwpadaczkowych (gabapentyny, pregabaliny) lub amitryptyliny, lub SNRI (wenlafaksyny lub duloksetyny) w przypadku kombinacji bólu nocyceptywnego i neuropatycznego, jeżeli opioidy są niewystarczające (1C).</p> <p>Zaleca się przepisywanie leków przeciwpadaczkowych (gabapentyny, pregabaliny, lamotryginy, lewetyracetamu) lub amitryptyliny, lub SNRI (wenlafaksyny i duloksetyny) w bólu neuropatycznym niewywołanym chemioterapią (1C).</p> <p>Zaleca się przepisywanie duloksetyny, gabapentyny lub pregabaliny w bólu neuropatycznym indukowanym chemioterapią. Wenlafaksyna może być rozważona w neuropatycznym bólu indukowanym oksaliplatyną (2C).</p> <p>Nie zaleca się przepisywania fenytoiny i kwasu walproinowego, z powodu niewystarczających dowodów dotyczących skuteczności w leczeniu pacjentów z nowotworem, a także w przypadku fenytoiny – nieliniowej farmakokinetyki (2C).</p> <p>Należy rozważyć nortryptylinę bardziej niż amitryptylinę u starszych osób, w powodu mniejszego efektu uspokajającego i antycholinergicznego (2D).</p> <p>Powinno się rozważyć dodanie (es)ketamin w pacjentów z nowotworem, kiedy ból nie może być wystarczająco usmierzony lekami przeciwbólowymi i/lub innymi adjuwantami (2C).</p> <p>Nie powinno się dodawać kortykosteroidów do innych leków przeciwbólowych w leczeniu bólu związanego z nowotworem innym niż ten spowodowany późnym napromienieniem (2D).</p> <p>Kanabinoidy można rozważyć do zastosowania u pacjentów z nowotworem, kiedy ból nie może być wystarczająco kontrolowany opioidami i/lub innymi adjuwantami (2D).</p> <p><i>Siła rekomendacji: 1 – silna, 2 – słaba, C – na podstawie badań obserwacyjnych lub serii przypadków, D – na podstawie opinii eksperta.</i> <i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>FGE 2016 (Francja)</p>	<p>I linia leczenia bólu neuropatycznego obejmuje leki przeciwdepresyjne (amitryptylinę, imipraminę, klomipraminę), przeciwpadaczkowe (gabapentynoidy), lidokainę 5% i plastry kapsaicyny, ale dostępność leczenia i uprawnienia dotyczące recept różnią się między krajami. TLPD u osób starszych powinny być stosowane z ostrożnością, podobnie jak u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi lub sercowymi. Mogą też wchodzić w interakcje z innymi lekami. Gabapentynoidy mają lepszy profil bezpieczeństwa i wywołują mniej interakcji z innymi lekami, jednak indukują działania niepożądane, takie jak sedacja, ataksja czy obrzęk. SNRI mają lepszy profil bezpieczeństwa niż TLPD, jednak ze względu na potencjalne działania niepożądane (np. nudności, zaparcia, palpacje, uderzenia gorąca, nadmierna potliwość, nadciśnienie), interakcje między lekami oraz ryzyko zespołu serotonergicznego muszą być stosowane z ostrożnością u osób starszych.</p> <p>Tramadol jest skuteczny w II linii leczenia bólu neuropatycznego, ale może zwiększać wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: nudności, zaparcia, drgawki, senność czy upośledzenie funkcji poznawczych (nie powinien być łączony z lekami przeciwdepresyjnymi, ze względu na ryzyko zespołu serotonergicznego). Plastry kapsaicyny są skuteczne w II linii leczenia obwodowego bólu neuropatycznego, ale uczucie pieczenia i kłucia może być nietolerowane.</p> <p>Silne opioidy wykazały skuteczność w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego i są aktualnie rozważane jako III linia leczenia, z powodu potencjalnego ryzyka uzależnienia, wysokiego ryzyka zgonu spowodowanego przekroczeniem dawki, nadużywania czy zachorowań. Zalecenia te mogą nie być właściwe u osób starszych z bólem neuropatycznym i z zaburzeniami komunikacyjnymi, które przebywają w ośrodkach długoterminowej opieki. Inne leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina i kwas walproinowy mogą być stosowane w III linii leczenia bólu neuropatycznego, ale należy zachować ostrożność u osób starszych ze względu na liczne działania niepożądane i interakcje z innymi lekami.</p> <p>U osób starszych zaleca się łączenie postępowania farmakologicznego z niefarmakologicznym.</p> <p><i>Wytyczne opracowała grupa ekspertów.</i> <i>Źródło finansowania: brak.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NCCN 2019 (USA)</p>	<p>Leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe są I linią leczenia adjuwantowego w neuropatycznym bólu nowotworowym. Te leki mogą być pomocne u pacjentów, którzy tylko częściowo odpowiadają na opioidy.</p> <p>Zarówno leki przeciwdepresyjne, jak i przeciwpadaczkowe są często stosowane jako przeciwbólowa terapia adjuwantowa w skojarzeniu z opioidami do leczenia neuropatycznych komponentów bólu.</p> <p>W ramach leków przeciwdepresyjnych wymieniono: TLPD (np. amitryptylinę, imipraminę, nortryptylinę, dezypraminę) – leki te powinny być stosowane z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniem przewodzenia, w tym wydłużeniu QT lub chorobą niedokrwinną serca. Innymi opcjami mogą być: duloksetyna lub wenlafaksyna.</p> <p>W ramach leków przeciwpadaczkowych wymieniono: gabapentynę, pregabalinę. Można też rozważyć inne leki przeciwpadaczkowe, które wykazały skuteczność w bólu neuropatycznym niezwiązanym z nowotworem.</p> <p>Leczenie miejscowe może być stosowane jako adjuwantowa terapia przeciwbólowa w skojarzeniu z opioidami, lekami przeciwdepresyjnymi i/lub przeciwpadaczkowymi. W ramach tego leczenia wymieniono: lidokainę.</p> <p>Kortykosteroidy (najczęściej deksametazon z powodu mniejszego efektu mineralokortykoidu) są stosowane w ostrym kryzysie bólu z zajęciem struktur nerwowych lub kości.</p> <p><i>Wszystkie powyższe rekomendacje są kategorii 2A (na podstawie niskiej jakości dowodów, z jednolitym konsensusem NCCN, że interwencja jest właściwa).</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>ASCO 2016 (USA)</p>	<p>Adjuwantowe leki przeciwbólowe są, w tym selektywne leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe (takie jak: duloksetyna i gabapentyna czy pregabalina) są zalecane na podstawie dowodów dotyczących skuteczności przeciwbólowej w bólu neuropatycznym lub przewlekłym bólu rozpoznałym (na podstawie dowodów: korzyść przewyższa ryzyko; jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: umiarkowana).</p> <p><i>Wytyczne opracował panel ekspertów w oparciu o przegląd systematyczny badań RCT, obserwacyjnych i klinicznego doświadczenia.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>AHRQ/NGC 2017 (USA)</p>	<p>Gabapentyna jest skuteczniejsza niż placebo w leczeniu bólu neuropatycznego, nawet jeżeli zapewnia pełne uśmierzanie bólu u mniejszości pacjentów (silne dowody: RCT, metaanaliza RCT). Gabapentyna nie jest skuteczniejsza od amitryptyliny (dobre dowody: RCT z cross-over, metaanaliza RCT). Gabapentyna może być korzystna u niektórych pacjentów z pourazowym bólem neuropatycznym (jakieś dowody: RCT).</p> <p>Pregabalina nie jest skuteczniejsza w porównaniu z innymi lekami z I linii leczenia bólu neuropatycznego, takimi jak amitryptylina i duloksetyna. Amitryptylina wykazała większą skuteczność w porównaniu z pregabalina w redukcji wyniku bólu i niepełnosprawności. Działania niepożądane były podobne między tymi dwoma lekami (dobre dowody: RCT, RCT otwarte). Pregabalina może być skuteczna w leczeniu bólu neuropatycznego z powodu uszkodzenia rdzenia kręgowego (jakieś dowody: RCT).</p> <p>Topiramata wykazał minimalny efekt w innym neuropatycznym bólu (dobre dowody: RCT cross-over, RCT).</p> <p>W bólu neuropatycznym skojarzenie morfiny z nortryptyliną daje większe uśmierzanie bólu niż monoterapia morfina, która nie jest skuteczniejsza niż monoterapia nortryptyliną i jest możliwe, że aktualnie jest mniej skuteczna niż nortryptylina (jakieś dowody: RCT cross-over).</p> <p>Nabixymol może umiarkowanie zmniejszać obwodowy neuropatyczny ból z allodynią u niektórych pacjentów, którzy jednocześnie są leczeni opioidami lub lekami przeciwdrgawkowymi; warto zwrócić uwagę na wysoki odsetek wypadnięcia pacjentów, którzy dłużej kontynuowali leczenie (jakieś dowody: RCT).</p> <p>Opioidy są skuteczniejsze niż placebo w redukowaniu bólu neuropatycznego (dobre dowody: przegląd systematyczny i metaanaliza RCT).</p> <p>Zarówno miejscowa amitryptylina, jak i miejscowa ketamina redukuje zespół bólu neuropatycznego (dobre dowody: RCT). 5% plastry lidokainy mogą być stosowane jako druga opcja leczenia u pacjentów z ogniskowym bólem neuropatycznym (jakieś dowody: RCT z cross-over).</p> <p><i>Wytyczne stanowią konsensus ekspertów w oparciu o przegląd systematyczny literatury. Silne dowody: zalecenie oparto o wiele właściwych i wysokiej jakości badań naukowych, które dostarczyły podobne konkluzje o skuteczności leczenia. Eksperci uznali, że dalsze badania prawdopodobnie nie będą miały wpływu na efekt interwencji. Dobre dowody: zalecenie oparto o wiele, właściwych badań naukowych lub ≥ 1 właściwe, wysokiej jakości, w których wykazano, że leczenie jest skuteczne. Eksperci uznali, że dalsze badania mogą mieć wpływ na efekt interwencji. Jakieś dowody: zalecenie oparto o ≥ 1 właściwe badanie naukowe, które wykazało, że leczenie jest skuteczne. Eksperci uznali, że dalsze badania prawdopodobnie będą mieć wpływ na efekt interwencji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Colorado Division of Workers' Compensation.</i></p>
<p>AGE 2017 (USA)</p>	<p>Leczenie pacjentów z neuropatycznym bólem rogówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie neuroregeneracyjne, • sztuczne łzy (autologous serum tears), • terapie przeciwzapalne (np. miejscowe kortykosteroidy), • rehabilitacja powierzchni oka i postępowanie w chorobach towarzyszących, • systemowa farmakoterapia: <ul style="list-style-type: none"> - w I linii leczenia: TLPD (amitryptylina lub nortryptylina), przeciwdrgawkowa karbamazepina, - w II linii leczenia: niskie dawki naltreksonu, tramadol, - w III linii leczenia: ligandy kanału wapniowego alfa-2-delta (gabapentyna, pregabalina), SNRI (duloksetyna, wenlafaksyna), bloker kanału wapniowego (meksyletyna), zmiana stylu życia (ćwiczenia kardio, właściwe odżywianie, medytacja). • alternatywne terapie (np. akupunktura, w opornych przypadkach – eksperymentalne leczenie, np. nieinwazyjna przezczaszkowa symulacja magnetyczna). <p><i>Wytyczne opracowali eksperci w oparciu o przegląd systematyczny literatury.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Źródło finansowania: NIH R01-EY022695 (PH), NIH R01-EY026963 (PH), NIH R21-EY025393 (PH).</i></p>
<p>CPS 2017 (Kanada)</p>	<p>Gabapentynoidy i TLPD odgrywają istotną rolę w I linii leczenia bólu neuropatycznego. Dane z 2007 r. wskazują, że SNRI powinny znaleźć się także wśród leków stosowanych w I linii.</p> <p>Tramadol i opioidy są rozważane w II linii leczenia, ze względu na zwiększone komplikacje podczas obserwacji i monitorowania oraz ich potencjalne działania niepożądane, interakcje międzylekowe i nadużywanie. Kanabinoidy są aktualnie zalecane w III linii leczenia, ze względu na aktualny brak wystarczającej jakości badań. W IV linii leczenia zaleca się: metadon, leki przeciwpadaczkowe z mniejszymi dowodami na skuteczność (np. lamotryginę, lakosamid), tapentadol, toksynę botulinową. Istnieją dowody podtrzymujące stosowanie kombinacji leków przeciwbólowych w wybranych bólach neuropatycznych.</p> <p>Wiele z terapii farmakologicznych jest stosowana poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) w bólu lub w zarejestrowanych wskazaniach dotyczących specyficznych rodzajów bólu, a te kwestie powinny być jasno przedstawione i udokumentowane.</p> <p>Wśród leków przeciwpadaczkowych wymieniono: gabapentynę, pregabalinę, karbamazepinę, w ramach TLPD: amitryptylinę, nortryptylinę lub desipraminę, wśród SNRI: wenlafaksynę, duloksetynę, wśród opioidów z kontrolowanym uwalnianiem: morfinę, oksykodon, fentanyl, hydromorfinę, inne (tramadol, tapentadol, lidokainę, tetrahydrokannabinol lub nabixymol, nabilon).</p> <p><i>Wytyczne są konsensusem ekspertów w oparciu o przegląd systematyczny literatury.</i> <i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>CanPainSCI WG 2016 (Kanada)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • I linii leczenia u osób z urazem rdzenia kręgowego <p>Pregabalina lub gabapentyna powinny być stosowane w redukcji intensywności neuropatycznego bólu (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: silna). Amitryptylina może być stosowana w redukcji intensywności neuropatycznego bólu (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: silna).</p> <ul style="list-style-type: none"> • II linia leczenia u osób z urazem rdzenia kręgowego <p>Tramadol może być stosowany w redukcji intensywności neuropatycznego bólu (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: silna). Lamotrygina może być rozważona u osób z niekompletnym urazem rdzenia kręgowego w redukcji intensywności neuropatycznego bólu (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: silna).</p> <ul style="list-style-type: none"> • III linia leczenia u osób z urazem rdzenia kręgowego <p>Stymulacja przezczaszkowa prądem stałym lub kombinacja iluzji wizualnej z przezczaszkową stymulacją prądem stałym mogą być rozważone w redukcji bólu neuropatycznego (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: słaba).</p> <ul style="list-style-type: none"> • IV linia leczenia u osób z urazem rdzenia kręgowego – mogą być rozważone terapie u pacjentów z bólem opornym na wcześniejsze linie leczenia <p>Przezskórna elektryczna symulacja nerwów (TENS) lub procedura strefy wejścia korzenia grzbietowego (DREZ) mogą być rozważone w redukcji intensywności bólu neuropatycznego (poziom dowodów: niski, siła rekomendacji: słaba). Oksykodon może być stosowany w redukcji intensywności neuropatycznego bólu (poziom dowodów: umiarkowany, siła rekomendacji: słaba).</p> <p>Rekomendacje przeciwko stosowaniu w przedmiotowej populacji (wykazano brak efektu lub korzyści): lewetyracetamu lub meksyletyny (poziom dowodów: wysoki, siła rekomendacji: silna).</p> <p><i>Wytyczne są konsensusem ekspertów w oparciu o podejście GRADE.</i> <i>Źródło finansowania: Ontario Neurotrauma Foundation i the Rick Hansen Institute.</i></p>
<p>LA 2017 (Ameryka Łacińska)</p>	<p>W leczeniu bólu neuropatycznego opioidami z największą liczbą dowodów naukowych są oksykodon i buprenorfina. Buprenorfina jest często podawana drogą przezskórną u pacjentów z nowotworem, którzy mają silny ból neuropatyczny.</p> <p>Ból neuropatyczny związany z nowotworami jest także leczony opioidami, ale podstawą leczenia są adjuwanty, takie jak: gabapentyna, pregabalina i leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, imipramina, wenlafaksyna, duloksetyna).</p> <p><i>Wytyczne opracował panel ekspertów.</i> <i>Źródło finansowania: brak (spotkanie ekspertów sponsorowano z grantu Grünenthal).</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SA 2018 (Afryka Południowa)</p>	<p>Cztery klasy leków zaleca się do stosowania w bólu neuropatycznym w Południowej Afryce, tj. ligandy alfa-2delta (pregabalina i gabapentyna), TLPD (niskie dawki amitryptyliny i inne), SNRI (duloksetyna i wenlafaksyna) i opioidy.</p> <p>W obwodowym bólu neuropatycznym w I linii leczenia zaleca się stosowanie monoterapii gabapentynoidów (pregabaliny lub gabapentyny), niskich dawek amitryptyliny lub SNRI (duloksetyny i wenlafaksynę). Najczęściej lekiem z wyboru jest pregabalina. Terapie, takie jak: fizyczne i psychologiczne, mogą być stosowane wraz z doustną monoterapią. W przypadku tylko częściowej odpowiedzi na lek I linii jego dawkę można zwiększyć lub można zastosować skojarzenie dwóch innych leków (np. SNRI i gabapentynoidów lub gabapentynoidów z TLPD). W przypadku braku odpowiedzi lub słabej tolerancji leczenia I linii, należy je zmienić na lek z innej klasy terapeutycznej. Jeżeli pacjent nie odpowiada na II linię leczenia (kombinacje lub zmianę leczenia) zaleca się słabe opioidy jako III linię leczenia. W przypadku, gdy pacjent nadal nie odpowiada na leczenie zaleca się silne opioidy bądź ich skojarzenie z opcjami z I linii leczenia (np. morfinę z gabapentyną).</p> <p>W centralnym bólu obwodowym jako I linii leczenia zaleca się pregabalinę lub amitryptylinę. Preferowana jest pregabalina z powodu lepszego stosunku ryzyko/korzyści i mniejszej ilości przeciwwskazań. W przypadku słabej odpowiedzi lub słabej tolerancji dotychczasowego leczenia powinno się zmienić lek (na taki z innej klasy terapeutycznej) lub zastosować terapię skojarzoną. Po niepowodzeniu II linii leczenia powinno się rozważyć tramadol, a następnie silne opioidy.</p> <p><i>Wytyczne opracował panel ekspertów. Źródło finansowania: brak (spotkanie ekspertów sponsorowano z grantu Grünenthal).</i></p>
Neuralgie	
<p>PTBB, PTMP, PTO, PTMR, PTAiIT 2017 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu u pacjentów nowotworowych. Wśród najczęściej stosowanych koanalgetyków w leczeniu m.in. <u>neuralgii popółpaścowej</u> wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klonidynę (miejscowe, powierzchniowe stosowanie), - kapsaicynę (miejscowe plastry), - lidokainę (stosowana powierzchniowo rekomendowana jako lek pierwszego wyboru). <p><i>Wytyczne opracowano w oparciu o przegląd piśmiennictwa (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials). Nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych. Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>PTOK 2019 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu u pacjentów nowotworowych. W odniesieniu do neuralgii w wytycznych opisano jedynie metody nefarmakologiczne leczenia bólu. U pacjentów z chorobami nowotworowymi, w <u>neuralgii popółpaścowej</u> stosuje się blokady układu współczulnego, natomiast w <u>neuralgii nerwów czaszkowych</u> blokady gałęzi obwodowych nerwów czaszkowych, zwoju Gassera i zwoju skrzydłowo-podniebiennego.</p> <p><i>Nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.. Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>NCCN 2019 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu związanego z chorobą nowotworową. W <u>neuralgiach</u> (np. związanych z prowadzeniem chemioterapii) zaleca się neurostymulację (2A - <i>niska jakość dowodów, jednolity konsensus NCCN o słuszności interwencji</i>).</p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>EAN 2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą neuralgii nerwu trójdzielnego (opracowanie na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego). Poniższe zalecenia odnoszące się do leczenia farmakologicznego dotyczą m.in. <u>pierwotnej klasycznej neuralgii nerwu trójdzielnego</u>.</p> <p>W leczeniu ostrego, nagłego bólu stosowane są fosfentoina i lidokaina (i.v.) (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>W długotrwałym leczeniu stosowana jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> - karbamazepina (silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości), - okskarbazepina (silna rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości, wysokie zaufanie z praktyki klinicznej), - lamotrygina w monoterapii oraz jako terapia dodana (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości), - gabapentyna w monoterapii oraz jako terapia dodana (słaba rekomendacja, dowody niskiej jakości), - toksyna botulinowa typu A jako terapia dodana (słaba rekomendacja, dowody bardzo niskiej jakości). <p>Lamotrygina, gabapentyna, toksyna botulinowa typu A, pregabalina, baklofen i fenytoina mogą być stosowane jako monoterapia lub w połączeniu z karbamazepiną lub okskarbazepiną, gdy leki pierwszego rzutu zawodzą pod kątem skuteczności lub ich tolerancji (na podstawie niskiej do bardzo niskiej jakości dowodów).</p> <p>Leczenie chirurgiczne powinno być oferowane pacjentom, gdy leczenie farmakologiczne jest niewystarczające lub jeśli farmakoterapia jest źle tolerowana przez pacjenta (dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p><i>Siłę rekomendacji i jakość dowodów naukowych oparto o metodę GRADE (jeśli nie było to możliwe oparto o dobrą praktykę).</i></p> <p><i>Źródło finansowania: UK Department of Health's NIHR Biomedical Research Centre</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Zalecenia dotyczą leczenia bólu neuropatycznego u dorosłych, do którego zakwalifikowano m.in. <u>neuralgię twarzową, popółpaścową i nerwu trójdzielnego</u>. W leczeniu początkowym (każdego bólu z wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego) proponuje się amitryptylinę, duloksetynę, gabapentynę lub pregabalinę. W przypadku niepowodzenia jednego leku, zastępuje się go kolejnym z powyższych. Tramadol jest rozważany wyłącznie w przypadku nagłej terapii ratunkowej. Krem kapsaicynowy jest rozważany w przypadku pacjentów ze zlokalizowanym bólem, u których leczenie doustne nie jest tolerowane.</p> <p>W początkowym leczeniu <u>neuralgii nerwu trójdzielnego</u> (w publikacji nie określono o jakiej etiologii – komentarz analityka Agencji) proponowana jest karbamazepina. W przypadku braku skuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań terapii karbamazepiną zaleca się specjalistyczne leczenie bólu dobrane odpowiednio do stanu.</p> <p><i>Nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>SPCG 2019 (Szkocja)</p>	<p>Wytyczne dotyczą bólu neuropatycznego. Wśród głównych zaleceń zawarto jedną rekomendację odnoszącą się bezpośrednio do <u>neuralgii nerwu trójdzielnego</u> (w publikacji nie określono o jakiej etiologii – komentarz analityka Agencji), w której wskazano, że karbamazepina jest stosowana w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego, natomiast należy mieć na uwadze wysokie ryzyko występowania działań niepożądanych i interakcji z innymi lekami.</p> <p><i>Nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>FHS, FNS 2017 (Francja)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia <u>klasycznej neuralgii nerwu trójdzielnego</u>.</p> <ul style="list-style-type: none"> - karbamazepina jest skuteczna i prowadzi do całkowitej ulgi w bólu u przynajmniej 70% pacjentów; przy braku przeciwwskazań jest stosowana jako leczenie pierwszej linii (A). - okskarbazepina jest prawdopodobnie skutecznym leczeniem i powinna być stosowana w przypadku braku odpowiedzi i/lub nietolerancji karbamazepiny (B); - lamotrygina jest prawdopodobnie skutecznym leczeniem, ale wydaje się być mniej skuteczna niż karbamazepina; może być stosowana w przypadku nietolerancji i/lub braku odpowiedzi na leczenie karbamazepiną i okskarbazepiną (C); - fentoina z uwagi na niższą skuteczność niż karbamazepina i ilość zdarzeń niepożądanych nie jest zalecana; - baklofen zalecany w przypadku braku tolerancji karbamazepiny i okskarbazepiny w monoterapii lub w kombinacji z tymi substancjami w celu osiągnięcia całkowitej odpowiedzi na leczenie (C); - inne leki: gabapentyna, pregabalina, topiramata, pimozyd (C) mogą być skuteczne u niektórych pacjentów (pojedyncze przypadki lub dowody naukowe niższej jakości świadczące o ich skuteczności); - proste analgetyki, kodeina, aspiryna, niesteroidowe leki przeciwzapalne są niezalecane z uwagi na brak skuteczności; - miejscowe blokady znieczulające (np. ropiwakaina) oraz toksyna botulinowa nie są rekomendowane. <p><i>Wytyczne sklasyfikowane wg trzech stopni: A – oparte o dowody wysokiej jakości, m.in. RCT o wysokiej sile statystycznej, metaanalizy badań RCT; B – oparte o dowody średniej jakości, m.in. RCT o niskiej sile statystycznej, dobrze przeprowadzone badania nRCT, badania kohortowe; C – oparte o dowody niższej jakości, m.in. badania serii i opisy przypadków. Nie dla wszystkich substancji wskazano poziom rekomendacji.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>CPS 2017 (Kanada)</p>	<p>Wytyczne opisują leczenie przewlekłego bólu neuropatycznego. Poniższe rekomendacje oparte na przeprowadzonym przeglądzie dotyczą wyłącznie <u>neuralgii popółpaścowej</u> (neuralgia nerwu trójdzielnego oraz neuralgia językowo-gardłowa zostały wyłączone z przeglądu).</p> <p>W leczeniu I linii <u>neuralgii popółpaścowej</u> mogą być stosowane gabapentynoidy i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD).</p> <p>Lidokaina może być skuteczna w leczeniu neuralgii popółpaścowej w II linii.</p> <p><i>Konsensus ekspertów w oparciu o przegląd piśmiennictwa. Nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>AHRQ/NGC 2017 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia przewlekłego bólu. Wskazano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gabapentyna jest bardziej skuteczna w porównaniu z placebo w leczeniu m.in. <u>neuralgii popółpaścowej</u> (silne dowody naukowe); - nortryptylina i gabapentyna są równie skuteczne w leczeniu bólu związanego z <u>neuralgią popółpaścową</u> (średnie dowody naukowe); - tramadol w porównaniu do placebo daje krótkotrwałe działanie przeciwbólowe o niskim znaczeniu klinicznym w leczeniu <u>neuralgii popółpaścowej</u> (średnie dowody naukowe); - lidokaina (plastry miejscowe) jest nie gorsza (badanie <i>non-inferiority</i>) niż pregabalina stosowane w tym samym wskazaniu (m.in. w <u>neuralgii popółpaścowej</u>) w leczeniu krótkotrwałym (dobre dowody naukowe); <p><i>Wskazano 3 poziomy dowodów naukowych: silne (strong evidence), dobre (good evidence) i średnie (some evidence).</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Colorado Division of Workers' Compensation.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
francuska grupa ekspertów (FGE) 2016	<p>Wytyczne dotyczą leczenia bólu neuropatycznego u osób starszych.</p> <p>W <u>neuralgii popółpaścowej</u> można zastosować miejscowo plastry z lidokainą (brak wystarczających dowodów na zalecenie ich w I linii) lub duloksetynę w monoterapii lub skojarzeniu z gabapentyną lub pregabaliną. Ponadto w leczeniu można zastosować antydepresanty (inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny: amitryptylina, imipramina, klomipramina), tramadol, silne opioidy, karbamazepinę (jedyne w neuralgii nerwu trójdzielnego), plastry kapsaicynowe. Przy czym w przypadku osób starszych należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie zdarzeń niepożądanych. Ponadto, jako leczenie nefarmakologiczne wskazuje się na fizjo- i psychoterapię.</p> <p><i>Wytyczne opracowane przez grupę ekspertów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak finansowania, pomoc edytorska Sanofi Pasteur MSD.</i></p>

NRS – numeryczna skala do oceny natężenia bólu, NMDA – N-Metylo D-Asparaginowego, GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, SNRI – inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny, TLPD – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, SSRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, RCT – randomizowane badania kliniczne, nRCT – nierandomizowane badania kliniczne.

PTBB – Polskie Towarzystwo Badania Bólu, PTMP – Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej, PTO – Polskie Towarzystwo Onkologiczne, PTMR – Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, PTaiT – Polskie Towarzystwo Anestezjologii i Intensywnej Terapii, PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, NCCN – National Comprehensive Cancer Network, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, SPCG – Scottish Palliative Care Guidelines, FHS – French Headache Society, FNS – French Neurosurgical Society, CPS – Canadian Pain Society, AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality, NGC – National Guideline Clearinghouse, ESMO – European Society for Medical Oncology, DE – duńska grupa ekspertów, NWG – Netherland Working Group, ASCO – American Society of Clinical Oncology, AGE – amerykańska grupa ekspertów, EAN – European Academy of Neurology, LA – wytyczne panelu ekspertów Ameryki Łacińskiej, SA - wytyczne dot. leczenia w Afryce Południowej, CanPainSCI – kanadyjskie wytyczne grupy ekspertów w urazach rdzenia kręgowego (SCI – spinal cord injury), FGE – francuska grupa ekspertów.

Ból neuropatyczny:

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych (z wyjątkiem ASCO 2016) w leczeniu bólu neuropatycznego, w tym związanego z nowotworem, rogówką, urazem rdzenia kręgowego, zaleca się do stosowania amitryptylinę (najczęściej w I linii) lub trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, do której to grupy należy amitryptylina. W ośmiu wytycznych klinicznych (w tym polskich, ogólnoeuropejskich) zaleca się do stosowania w uśmierzaniu bólu neuropatycznego, w tym związanego z nowotworem czy rogówką, karbamazepinę lub leki przeciwdrgawkowe, do której to grupy leków należy oceniana substancja czynna.

Neuralgia:

Większość wytycznych odnosiła się do leczenia bólu neuropatycznego i towarzyszącego chorobie nowotworowej. W większości publikacji (wytyczne polskie, NCCN, CPS) neuralgie (w tym m.in. popółpaścowa) określano jako stany występujące w bólu neuropatycznym i/lub jego przyczyny. W związku z brakiem jednoznacznego różnicowania tych stanów, rekomendacje dotyczące bólu neuropatycznego i neuralgii mogą być tożsame.

Amitryptylina była rekomendowana w wytycznych brytyjskich NICE 2019 (w leczeniu m.in. neuralgii twarzowej i popółpaścowej) oraz w wytycznych francuskich FGE 2016 (w neuralgii popółpaścowej). Ponadto w wytycznych kanadyjskich CPS 2017 wskazano na możliwość zastosowania trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (do których należy m.in. amitryptylina).

Karbamazepinę rekomendowano w wytycznych: europejskich EAN 2019 (w pierwotnej klasycznej neuralgii nerwu trójdzielnego), brytyjskich NICE 2019 (w neuralgiach nerwu trójdzielnego), szkockich SPCG 2019 (w neuralgiach nerwu trójdzielnego), francuskich: FHS, FNS 2017 (w klasycznej neuralgii nerwu trójdzielnego) i GEF 2016 (w neuralgiach nerwu trójdzielnego).

2.2. Dyskopatia

Dnia 21.05.2019 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 r.

Ze względu na fakt, że w ww. raporcie nie podano przeszukanych źródeł danych w niniejszym opracowaniu sprawdzono czy istnieją aktualizacje wytycznych opisanych w poprzednim raporcie. Przeszukano strony polskich i europejskich towarzystw zajmujących się przedmiotowym wskazaniem. Wytycznych klinicznych poszukiwano także w ramach przeglądu systematycznego, opisanego w rozdziale 3 przedmiotowego opracowania Agencji oraz z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej (zastosowano następujące słowa kluczowe: rekomendacje/ wytyczne/ stanowisko/ konsensus, dyskopatia lub recommendation /guideline/ statement/ consensus, discopathy). Uwzględniano wytyczne opublikowane od 2016 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 wytyczną kliniczną: brytyjskie standardy leczenia bólu dolnego odcinka kręgosłupa i rwy kulszowej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Standardy jakości w prowadzeniu pacjentów z bólem dolnego odcinka kręgosłupa i z rwą (u pacjentów od 16 r.ż.)</u></p> <p>Pacjenci z bólem dolnego odcinka kręgosłupa z rwą lub bez niej powinni otrzymać zalecenia dotyczące samoopieki, obejmującej m.in. szybki powrót do normalnej aktywności i aktywność fizyczną.</p> <p>U młodych i dorosłych pacjentów z bólem dolnego odcinka kręgosłupa z rwą lub bez niej nie należy stosować monoterapii paracetamolem, leków przeciwdrgawkowych ani leków antydepresyjnych, ze względu na brak ich skuteczności w łagodzeniu bólu pleców lub przywracaniu funkcji, takich jak chodzenie i wykonywanie codziennych czynności. Wskazano, iż stosowanie leków niewykazujących znacznej korzyści klinicznej w leczeniu bólu dolnego odcinka kręgosłupa z lub bez rwy może prowadzić do skutków ubocznych, ryzyka uzależnienia i niewłaściwego leczenia. Paracetamol, leki przeciwdrgawkowe i leki antydepresyjne powinny być podawane wyłącznie w przypadku wystąpienia wskazań do ich zastosowania.</p> <p>Wskazano również na brak znaczącej korzyści klinicznej ze stosowania opioidów w leczeniu przewlekłego (trwającego ponad 3 miesiące) bólu dolnego odcinka kręgosłupa bez rwy u młodych i dorosłych pacjentów. Zwrócono uwagę na brak skuteczności opioidów w łagodzeniu bólu pleców lub przywracaniu funkcji, takich jak chodzenie i wykonywanie codziennych czynności.</p> <p>U młodych i dorosłych pacjentów z bólem dolnego odcinka kręgosłupa bez rwy nie należy wykonywać iniekcji dordzeniowych, ze względu na brak efektywności klinicznej i kosztowej. Wśród niezalecanych środków podawanych w postaci iniekcji dordzeniowych wymieniono preparaty, które mają na celu: zmniejszenie stanu zapalnego w tkankach (np. steroidy), wywołanie stanu zapalnego w celu pobudzenia odbudowy zdrowych tkanek (np. proloterapia) lub środki redukujące działanie włókien nerwowych mogących wpływać na odczuwanie bólu (np. anestetyki miejscowe).</p> <p>Natomiast, u młodych i dorosłych pacjentów z bólem dolnego odcinka kręgosłupa bez rwy można wykonać ablację prądem o częstotliwości radiowej (ang. radiofrequency denervation), u osób kwalifikujących się do tego zabiegu (brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niechirurgiczne oraz główne źródło bólu pochodzące od gałęzi środkowych nerwów oraz średni lub intensywny ból dolnego odcinka kręgosłupa).</p> <p><i>Nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>

W wytycznych NICE 2017 przedstawiono standardy leczenia bólu dolnego odcinka kręgosłupa i rwy. Nie odniesiono się do dyskopatii, jednakże należy zauważyć, iż ból dolnego odcinka kręgosłupa i rwa mogą być wynikiem dyskopatii. Zalecanym postępowaniem w leczeniu bólu dolnego odcinka kręgosłupa z rwą lub bez jest samoopieka, natomiast paracetamol, leki przeciwdrgawkowe i leki antydepresyjne powinny być stosowane wyłącznie w przypadku wystąpienia wskazań do ich podania. U pacjentów z bólem dolnego odcinka kręgosłupa bez rwy można wykonać ablację prądem o częstotliwości radiowej u osób kwalifikujących się do tego zabiegu. W wytycznych zwrócono uwagę na brak znaczącej korzyści klinicznej ze stosowania opioidów w leczeniu przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa bez rwy.

2.3. Postępujące kostniejące zapalenie mięśni

Dnia 21.05.2019 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 r.

Ze względu na fakt, że w ww. raporcie nie podano przeszukanych źródeł danych w niniejszym opracowaniu sprawdzono czy istnieją aktualizacje wytycznych opisanych w poprzednim raporcie. Przeszukano strony polskich i europejskich towarzystw zajmujących się przedmiotowym wskazaniem. Wytycznych klinicznych poszukiwano także w ramach przeglądu systematycznego, opisanego w rozdziale 3 przedmiotowego opracowania Agencji oraz z wykorzystaniem wyszukiwarki internetowej (zastosowano następujące słowa kluczowe: rekomendacje/ wytyczne/stanowisko/konsensus, postępujące kostniejące zapalenie mięśni/FOP lub recommendation/ guideline/ statement/ consensus, fibrodysplasia ossificans progressiva/ FOP).

Uwzględniano wytyczne opublikowane od 2016 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 międzynarodowe wytyczne kliniczne, dotyczące medycznego postępowania w przedmiotowym wskazaniu. Najważniejsze informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ICC 2019 (międzynarodowe)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w postępującym kostniejącym zapaleniu mięśni (ang. fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP)</u></p> <p>Według wytycznych obecnie nie ma ustalonych schematów prewencji i leczenia FOP, jednakże wskazano leki, które mogą być stosowane w terapii pacjentów z FOP. Każdy środek farmakologiczny został zaklasyfikowany do jednej z trzech kategorii w oparciu o dowody eksperymentalne lub anegdotyczne, a także profil bezpieczeństwa każdego leku.</p> <p>Klasa I: leki szeroko stosowane w ramach kontroli objawów ostrych zaostrzeń FOP (obrzęk, ból) lub przewlekłej artropatii (z generalnie minimalnymi skutkami ubocznymi); np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krótkookresowo stosowane wysokie dawki kortykosteroidów: prednizon, • niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): ibuprofen, indometacyna, • inhibitory COX-2: celekoksyb. <p>U pacjentów z ostrymi zaostrzeniami FOP można zastosować prednizon. W celu uzyskania maksymalnego korzystnego efektu, terapię prednizonem należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia zaostrzenia, co odpowiada najwcześniejszej fazie ostrego i intensywnego nacieku limfocytarne do mięśni szkieletowych. Jeśli zaostrzenie trwa ponad dwa dni, prednizon jest mniej skuteczny. Prednizonu na ogół nie należy stosować w przypadku zaostrzeń na klatce piersiowej lub tułowiu, ponieważ trudno jest ocenić dokładny początek nowego zaostrzenia.</p> <p>Nie należy stosować przewlekłej terapii kortykosteroidami, gdyż nie przynosi ona korzyści, może przyspieszyć kostnienie heterotopowe (ang. heterotopic ossification, HO) i jest szkodliwe ogólnoustrojowo. Po zaprzestaniu terapii prednizonem można rozważyć podanie NLPZ lub inhibitorów COX-2.</p> <p>Klasa II: leki, które teoretycznie mają zastosowanie w FOP, a są zarejestrowane do stosowania w innych wskazaniach oraz mają dobrze lub w sposób ograniczony potwierdzoną skuteczność; np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwleukotrienowe: montelukast, • stabilizatory komórek tucznych: kromolin, • aminobisfosfoniany: pamidronat, zoledronat, • specyficzne inhibitory kinaz tyrozynowych: imatynib. <p>Klasa III: nowe leki, testowane w ramach badań klinicznych; np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • selektywne inhibitory transdukcji sygnału ACVR1/ALK2, • przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko ACVR1/ALK2, • inhibitory mTOR, • przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko aktywinie A, • antagoniści receptora gamma kwasu retinowego. <p>Autorzy wytycznych podkreślają, iż pomimo wspólnych cech dla każdej osoby z FOP, istnieją różnice między pacjentami, które mogą zmienić potencjalne korzyści lub zagrożenia związane ze stosowaniem ww. leków, a decyzja dotycząca terapii powinna być podejmowana indywidualnie w odniesieniu do każdego pacjenta.</p> <p><i>Nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących siły zaleceń i jakości dowodów naukowych.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: The Ian Cali Endowment, The International FOP Association, The Center for Research in FOP and Related Disorders, The Weldon Family Endowment, The Isaac & Rose Nassau Professorship of Orthopaedic Molecular Medicine, The Cali-Weldon Professorship of FOP Research, The Robert & Arlene Kogod Professorship, the Friends and Families of FOP patients worldwide.</i></p>

ICC – The International Clinical Council on FOP

Według wytycznych ICC 2019 obecnie nie ma ustalonych schematów prewencji i leczenia FOP, jednakże wskazano leki, które mogą być stosowane w terapii pacjentów z FOP. Pośród wymienionych substancji nie ma klodronianu disodowego.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W Agencji przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego z 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania ocenianych technologii lekowych. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 11-12.04.2019 r. i 25.04.2019 r. w bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 28.05.2016 r., tj. włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr: BOR.434.16.2016.

Strategię przedstawiono w zał. 5.2. do niniejszego opracowania. Zastosowano kwerendy dotyczące populacji oraz ocenianej interwencji. Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • amitryptylina (postać doustna – tabletki) w populacji pacjentów z neuralgią lub bólem neuropatycznym; • karbamazepina (postać doustna – tabletki lub zawiesina) w populacji pacjentów z neuralgią i bólu neuropatycznym innych niż określone w ChPL (to jest: idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego lub nerwu językowo-gardłowego, nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego, ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej); • diklofenak (postać doustna – tabletki lub kapsułki) w populacji pacjentów z dyskopatią; • klodronian disodowy w populacji pacjentów z postępującym kostniejącym zapaleniem mięśni. 	Kryteria inne niż te określone w kryteriach włączenia.
Komparator	dowolny	Kryteria inne niż te określone w kryteriach włączenia.
Punkt końcowy	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii lekowej	Kryteria inne niż te określone w kryteriach włączenia.
Typ badań	dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności zgodnie z wytycznymi Agencji (najpierw szukano badań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych, a w przypadku ich nieodnalezienia – badań pierwotnych)	Kryteria inne niż te określone w kryteriach włączenia.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w języku angielskim lub polskim, • pełne teksty publikacji. 	Kryteria inne niż te określone w kryteriach włączenia.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, najpierw na podstawie tytułów i abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji. Selekcję badań wykonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku wystąpienia niezgodności między analitykami prowadzono dyskusję do osiągnięcia konsensusu (osiągnięto 100% zgodności).

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono:

- 6 przeglądów systematycznych dotyczących amitryptyliny, w tym 3 odnoszące się do bólu neuropatycznego (Kane 2018, Larsson 2017, Cooper 2017), 2 dotyczące neuralgii (Song 2018, Xing 2017) oraz 1 oceniający bezpieczeństwo w szerszej populacji niż oceniane (Riediger 2017);
- 7 przeglądów systematycznych dotyczących karbamazepiny, w tym 3 odnoszące się do bólu neuropatycznego (Yao 2017, Dosenovic 2017, Aiyer 2017) oraz 3 dotyczące neuralgii (Yang 2018¹ Stefano 2018, Stefano 2017, Yuan 2016).

Warto jednak zauważyć, że z powodu braku dostępu do pełnego tekstu (wystąpiono do autora publikacji, jednak do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie uzyskano odpowiedzi), nie opisano przeglądu Yang 2018. W abstrakcie niniejszej publikacji wskazano jedynie, że na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim był wskaźnik odpowiedzi (ang. *response rate*), karbamazepina wykazała istotną statystycznie przewagę nad placebo.

Nie odnaleziono żadnych badań dla diklofenaku oraz klodronianu disodowego w ocenianych wskazaniach.

¹ Yang F, Efficacy of 8 different drug treatments for patients with trigeminal neuralgia: A network meta-analysis, *Clinical Journal of Pain*. 34 (7) (pp 685-690), 2018.

3.2. Opis badań włączonych do analizy

3.2.1. Amitryptylina w neuralgii i i bólu neuropatycznym

Tabela 5. Charakterystyka badań dotyczących amitryptyliny i opis ich wyników

Badanie	Metodyka	Wyniki
Ból neuropatyczny		
<p>Kane 2018</p> <p>Autorzy publikacji nie zgłosili konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak.</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą wykonany w bazach: Medline (Ovid), Embase (Ovid), CINAHL (EBSCO) do lipca 2016 r. Przeglądano referencje odnalezionych badań oraz bazy badań trwających oraz strony: NICE, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Association for Palliative Medicine i European Association for Palliative Care (EAPC).</p> <p>P: pacjenci z nowotworem i klinicznie uznanym bólem związanym z guzem;</p> <p>I i C: terapia skojarzona opioidami z lekami przeciwdepresyjnymi lub leki przeciwdepresyjne w porównaniu do opioidów w monoterapii;</p> <p>O: ocena intensywności bólu wg skali VAS lub NRS, liczba pacjentów osiągających redukcję bólu (np. 50% lub 30%);</p> <p>S: randomizowane badania kliniczne (RCT).</p>	<p>Do przeglądu włączono 7 badań, z których tylko w 1 oceniono amitryptylinę u osób z bólem neuropatycznym związanym z nowotworem. W badaniu Mercadante 2002 (RCT cross-over) obejmującym 16 pacjentów nie wykazano różnic istotnych statystycznie między amitryptyliną a opioidami, średnia różnica (z SE) w VAS wyniosła 0,7 (0,86). Standaryzowana różnica średnich wyniosła 0,3 (-0,42; 1,01). W ramieniu amitryptyliny obserwowano istotnie więcej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niż w grupie opioidów (sedacja: 1,6^A vs 0,8^A, dezorientacja: 0,6^A vs 0,06^A, suchość w jamie ustnej: 1,8^A vs 1,3^A).</p> <p>Autorzy przeglądu ocenili uwzględnione badania pod względem oceny ryzyka systematycznego wg Cochrane. Ww. badanie miało niejasne ryzyko zaślepienia uczestników pozostałe ryzyka popełnienia błędu uznano za niskie.</p>
<p>Larsson 2017</p> <p>Nie podano informacji o konflikcie interesu autorów.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji.</p>	<p>Przegląd systematyczny wykonany w bazie PubMed w lutym-kwietniu 2014 r. Przeglądano publikacje dostępne jedynie w języku angielskim.</p> <p>P: pacjenci z operacją w związku z nowotworem piersi, z bólem trwającym >3 miesiące, z przewlekłym bólem pooperacyjnym;</p> <p>I: nie określono;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: nie określono;</p> <p>S: RCT, metaanalizy, badania kliniczno-kontrolne lub badania porównawcze.</p>	<p>Do przeglądu włączono 5 badań, z których 1 dotyczyło amitryptyliny w bólu neuropatycznym u pacjentów, którzy przeszli leczenie w kierunku nowotworu piersi.</p> <p>W badaniu Kalson 1995 (RCT cross-over) obejmującym 15 pacjentów wykazano istotnie statystyczny efekt na ból neuropatyczny zarówno w grupie amitryptyliny, jak i placebo oraz wokół blizny piersiowej w grupie amitryptyliny ($p < 0,05$). 8 z 15 pacjentów miało zmniejszenie >50% w intensywności bólu z medianą dawki 50 mg. Liczba dziennej aktywności zaburzonej przez ból i wpływ bólu na codzienne życie były także znamienne zredukowane w grupie amitryptyliny.</p> <p>Przy ocenie badania, autorzy przeglądu podali, że nie wykonano w nim analizy ITT. W przeglądzie wyszukiwanie dowodów naukowych ograniczono do języka angielskiego.</p>
<p>Cooper 2017</p> <p>Autorzy publikacji nie zgłosili konfliktu interesów</p>	<p>Przegląd systematyczny przeprowadzony w bazach: Cochrane (CENTRAL), Medline (Ovid), Embase do 06.09.2017 r. Przeszukano także rejestry badań klinicznych, referencje badań. Planowano kontakt z ekspertami i autorami badań w celu odpowiednio: zidentyfikowania badań lub pozyskania dodatkowych danych. W przeglądzie uwzględniano pełne teksty publikacji.</p>	<p>Do przeglądu włączono 4 badania, z których 3 dotyczyły amitryptyliny, jednak tylko 1 z nich odnosiło się do pacjentów z zespołem bólowym typu 1 (CRPS-1) lub bólem neuropatycznym.</p> <p>W badaniu Brown 2016 (RCT, równoległe), obejmującym 34 uczestników porównano amitryptylinę z gabapentyną. W badaniu tym nie raportowano wyników dotyczących uśmierzenia bólu.</p> <p>W ww. badaniu raportowano 2 uczestników, którzy doświadczyli ≥ 1 zdarzenia niepożądanego w grupie amitryptyliny (1 zdarzenie na uczestnika) i 1 taką osobę w grupie gabapentyny (1 zdarzenie). Całkowity odsetek</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki																														
<p>(niektórzy z nich są lekarzami, zajmującymi się leczeniem bólu). Źródło finansowania: National Institute for Health Research (NIHR), UK.</p>	<p>P: dzieci i młodzież (do 17 lat) z przewlekłym lub opornym bólem (trwającym ≥ 3 miesiące) związanym z chorobą genetyczną, neuropatią lub inną. I: leki przeciwdepresyjne przepisywane w celu uśmierzania bólu niezwiązanego z nowotworem; C: placebo lub jakiegokolwiek aktywny komparator; O: intensywność bólu i uśmierzenie bólu wg NRS, VAS, FPS-R, CAS lub innej zwalidowanej skali numerycznej, zdarzenia niepożądane; S: RCT.</p>	<p>wykluczenia z badania oraz wycofania z powodu zdarzeń niepożądanych był niski i wyniósł: 1 (5,8%) w grupie amitryptyliny i 2 (12%) w grupie gabapentyny. W badaniu nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. Autorzy przeglądu ocenili badania pod względem ryzyka systematycznego wg Cochrane. Badanie to miało niejasne ryzyko zaślepienia osoby oceniającej wyniki oraz selektywnego raportowania wyników, a także wysokie ryzyko w rozmiarze badania (ze względu na małą liczbę uczestników), pozostałe ryzyka popełnienia błędu uznano za niskie.</p>																														
<p>Riediger 2018 Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów. Źródło finansowania: German Research Foundation; Open Access Publication Funds of the TU Dresden</p>	<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą. Przejrzano bazy: National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (MEDLINE), Google Scholar, the Cochrane Central Register of Controlled Trials od 1995 r. do października 2015 r. Wyszukiwano publikacji w języku niemieckim i angielskim. P: pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym, bólem zapalnym/związanym ze stawami lub niezapalnym/nieneuropatycznym bólem; I: antydepresanty wykorzystywane w leczeniu przewlekłego bólu; C: brak (do metaanalizy: placebo); O: występowanie działań niepożądanych i tolerancja leczenia; S: RCT. Wykluczono badanie przeprowadzone na wyłącznie pediatrycznej populacji.</p>	<p>Do ilościowej analizy danych włączono 33 publikacje. Do metaanalizy włączono 23 z nich (10 badań wyłączono z metaanalizy z powodu braku grupy kontrolnej placebo). <u>Badania włączone do przeglądu systematycznego i metaanalizy:</u> Amitryptylina była przedmiotem 5 badań (Goldman 2010, Cardenas 2002, Rani 1996, Bendtsen 1996, Boline 1995). Pozostałe badania obejmowały nortryptylinę (3 badania), dezypraminę (2 badania), duloksetynę (5 badań), milnacipran (3 badania), mitrazapinę (2 badania), wenlafleksynę (3 badania) i fluoksetynę (2 badania). W badaniach Goldman 2010 i Cardens 2002 porównano bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny z placebo. Badanie Goldman 2002 przeprowadzono na pacjentach z przewlekłym bólem ramienia, badanie Cardens 2002 z bólem związanym z urazem kręgosłupa. Tabela 6. Wyniki badań Goldman 2010 i Cardens 2002</p> <table border="1" data-bbox="994 898 2033 1235"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th>AMI</th> <th>PLC</th> <th rowspan="2">RD (95% CI)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Goldman 2010, AMI N = 59, PLC = 59</td> </tr> <tr> <td>zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem</td> <td>31 (52)</td> <td>16 (27)</td> <td>0,25 (0,06; 0,42)</td> </tr> <tr> <td>przerwanie badania z powodu ZN</td> <td>2 (3)</td> <td>0</td> <td>0,03 (-0,04; 0,12)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Cardens 2002, AMI N = 44, PLC = 40</td> </tr> <tr> <td>zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem</td> <td>43 (97)</td> <td>36 (90)</td> <td>0,07 (-0,05; 0,22)</td> </tr> <tr> <td>przerwanie badania z powodu ZN</td> <td>7 (16)</td> <td>2 (5)</td> <td>0,11 (-0,05; 0,26)</td> </tr> </tbody> </table> <p>W badaniu Rani 1996 porównano bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny, fluoksetyny i placebo u 59 pacjentów z zespołami przewlekłego bólu. Raportowane ZN wystąpiły 31 razy u 20 pacjentów w grupie AMI, 22 razy u 21 pacjentów w grupie fluoksetyny i 12 razy u 18 pacjentów w grupie PLC. Nie przerywano leczenia z powodu ZN. W badaniu Bendtsen 1996 (badanie cross-over) porównano bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny, cytalopramu i placebo u 40 pacjentów z napięciowym bólem głowy. ZN raportowano u 33 pacjentów w grupie</p>	Punkt końcowy	AMI	PLC	RD (95% CI)	n (%)		Goldman 2010, AMI N = 59, PLC = 59				zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem	31 (52)	16 (27)	0,25 (0,06; 0,42)	przerwanie badania z powodu ZN	2 (3)	0	0,03 (-0,04; 0,12)	Cardens 2002, AMI N = 44, PLC = 40				zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem	43 (97)	36 (90)	0,07 (-0,05; 0,22)	przerwanie badania z powodu ZN	7 (16)	2 (5)	0,11 (-0,05; 0,26)
Punkt końcowy	AMI	PLC		RD (95% CI)																												
	n (%)																															
Goldman 2010, AMI N = 59, PLC = 59																																
zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem	31 (52)	16 (27)	0,25 (0,06; 0,42)																													
przerwanie badania z powodu ZN	2 (3)	0	0,03 (-0,04; 0,12)																													
Cardens 2002, AMI N = 44, PLC = 40																																
zdarzenia niepożądane (ZN) ogółem	43 (97)	36 (90)	0,07 (-0,05; 0,22)																													
przerwanie badania z powodu ZN	7 (16)	2 (5)	0,11 (-0,05; 0,26)																													

Badanie	Metodyka	Wyniki																																																																						
		<p>AMI (82%), 15 pacjentów w grupie cytalopramu (37%) (RD AMI vs cytalopram = 0,45, 95% CI: 0,22; 0,62) i 15 pacjentów w grupie placebo (37%) (RD AMI vs PLC = 0,45, 95% CI: 0,22; 0,62). Tylko w grupie AMI u 1 pacjenta (2%) przerwano leczenie z powodu ZN (RD = 0,02, 95% CI: -0,09; 0,15 dla porównania z oboma komparatorami).</p> <p>W badaniu Boline 1995 porównano bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny (N = 75) z terapią manualną kręgosłupa (N = 75) u pacjentów z napięciowym bólem głowy. ZN raportowano u 46 pacjentów (61%) w grupie AMI i u 3 pacjentów (4%) w grupie terapii manualnej (RD = 0,57, 95% CI: 0,43; 0,68). Z powodu ZN leczenie przerwano jedynie w grupie AMI – u 5 pacjentów (7%) (RD AMI vs terapia manualna = 0,07, 95% CI: -0,01; 0,15).</p> <p>Jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w grupie AMI w powyższych badaniach raportowano: senność (Goldman 2010, Cardens 2002, Bendtsen 1996, Boline 1995), suchość w ustach (Cardens 2002, Bendtsen 1996, Boline 1995), zaparcia (Cardens 2002, Rani 1996, Bendtsen 1996), zawroty głowy (Rani 1996, Bendtsen 1996), bóle głowy (Rani 1996), kołatanie serca (Rani 1996), przyrost masy ciała (Bendtsen 1996).</p> <p><u>Wyniki metaanalizy:</u></p> <p>W odniesieniu do AMI, dla zdarzeń niepożądanych ogółem RR wyniosło 2,9 (95% CI: 0,67; 12,58) dla porównania z placebo. Analiza porównawcza zdarzeń niepożądanych ogółem dla każdego z analizowanych leków^B względem placebo wykazała, że ryzyko związane z wystąpieniem ZN było największe podczas leczenia amitryptyliną, mitrazapiną i fluoksetyną.</p> <div data-bbox="996 726 2016 973"> <p>A</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Experimental Events</th> <th>Experimental Total</th> <th>Control Events</th> <th>Control Total</th> <th>Risk Ratio</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> <th>Weight (fixed)</th> <th>Weight (random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cardenas et al. 2002</td> <td>43</td> <td>44</td> <td>36</td> <td>40</td> <td></td> <td>1.09</td> <td>[0.97; 1.22]</td> <td>52.8%</td> <td>26.1%</td> </tr> <tr> <td>Goldman et al. 2010</td> <td>31</td> <td>59</td> <td>16</td> <td>59</td> <td></td> <td>1.94</td> <td>[1.19; 3.14]</td> <td>22.4%</td> <td>25.5%</td> </tr> <tr> <td>Boline et al. 1995</td> <td>46</td> <td>56</td> <td>3</td> <td>70</td> <td></td> <td>19.17</td> <td>[6.29; 58.38]</td> <td>3.7%</td> <td>22.8%</td> </tr> <tr> <td>Bendtsen et al. 1996</td> <td>33</td> <td>40</td> <td>15</td> <td>40</td> <td></td> <td>2.20</td> <td>[1.44; 3.36]</td> <td>21.0%</td> <td>25.6%</td> </tr> <tr> <td>Fixed effect model</td> <td colspan="2">199</td> <td colspan="2">209</td> <td></td> <td>2.19</td> <td>[1.81; 2.64]</td> <td>100.0%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> <td></td> <td>2.90</td> <td>[0.67; 12.58]</td> <td>--</td> <td>100.0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: $I^2 = 98\%$, $\tau^2 = 2.143$, $p < 0.01$</p> </div> <p>Rycina 1. Metaanaliza dla zdarzeń niepożądanych ogółem - amitryptylina</p> <p>W odniesieniu do AMI, dla przerwania terapii z powodu ZN RD wyniosło 4,09 (95% CI: 1,31; 12,82). Analiza porównawcza przerwania terapii z powodu ZN dla każdego z analizowanych leków^A względem placebo wykazała najwyższe RD dla dezypraminy, duloksetyny, wenflafksyny i milacypranu.</p>	Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)	Cardenas et al. 2002	43	44	36	40		1.09	[0.97; 1.22]	52.8%	26.1%	Goldman et al. 2010	31	59	16	59		1.94	[1.19; 3.14]	22.4%	25.5%	Boline et al. 1995	46	56	3	70		19.17	[6.29; 58.38]	3.7%	22.8%	Bendtsen et al. 1996	33	40	15	40		2.20	[1.44; 3.36]	21.0%	25.6%	Fixed effect model	199		209			2.19	[1.81; 2.64]	100.0%	--	Random effects model						2.90	[0.67; 12.58]	--	100.0%
Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)																																																															
Cardenas et al. 2002	43	44	36	40		1.09	[0.97; 1.22]	52.8%	26.1%																																																															
Goldman et al. 2010	31	59	16	59		1.94	[1.19; 3.14]	22.4%	25.5%																																																															
Boline et al. 1995	46	56	3	70		19.17	[6.29; 58.38]	3.7%	22.8%																																																															
Bendtsen et al. 1996	33	40	15	40		2.20	[1.44; 3.36]	21.0%	25.6%																																																															
Fixed effect model	199		209			2.19	[1.81; 2.64]	100.0%	--																																																															
Random effects model						2.90	[0.67; 12.58]	--	100.0%																																																															

Badanie	Metodyka	Wyniki																																																																
		<p>A</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1048 260 1227 280">Study</th> <th data-bbox="1234 239 1339 280">Experimental Events Total</th> <th data-bbox="1346 239 1451 280">Control Events Total</th> <th data-bbox="1532 260 1637 280">Risk Ratio</th> <th data-bbox="1720 260 1749 280">RR</th> <th data-bbox="1832 239 1906 280">95%-CI</th> <th data-bbox="1912 239 1986 280">Weight (fixed)</th> <th data-bbox="1993 239 2067 280">Weight (random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1048 301 1227 322">Cardenas et al. 2002</td> <td data-bbox="1234 301 1339 322">7 44</td> <td data-bbox="1346 301 1451 322">2 40</td> <td data-bbox="1532 301 1637 322"></td> <td data-bbox="1720 301 1749 322">3.18</td> <td data-bbox="1832 301 1906 322">[0.70; 14.43]</td> <td data-bbox="1912 301 1986 322">58.3%</td> <td data-bbox="1993 301 2067 322">57.0%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1048 327 1227 347">Goldman et al. 2010</td> <td data-bbox="1234 327 1339 347">2 59</td> <td data-bbox="1346 327 1451 347">0 59</td> <td data-bbox="1532 327 1637 347"></td> <td data-bbox="1720 327 1749 347">5.00</td> <td data-bbox="1832 327 1906 347">[0.25; 101.95]</td> <td data-bbox="1912 327 1986 347">13.9%</td> <td data-bbox="1993 327 2067 347">14.3%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1048 352 1227 373">Boline et al. 1995</td> <td data-bbox="1234 352 1339 373">5 75</td> <td data-bbox="1346 352 1451 373">0 75</td> <td data-bbox="1532 352 1637 373"></td> <td data-bbox="1720 352 1749 373">11.00</td> <td data-bbox="1832 352 1906 373">[0.62; 195.45]</td> <td data-bbox="1912 352 1986 373">13.9%</td> <td data-bbox="1993 352 2067 373">15.7%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1048 378 1227 399">Bendtsen et al. 1996</td> <td data-bbox="1234 378 1339 399">1 40</td> <td data-bbox="1346 378 1451 399">0 40</td> <td data-bbox="1532 378 1637 399"></td> <td data-bbox="1720 378 1749 399">3.00</td> <td data-bbox="1832 378 1906 399">[0.13; 71.48]</td> <td data-bbox="1912 378 1986 399">13.9%</td> <td data-bbox="1993 378 2067 399">13.0%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1048 403 1227 424">Fixed effect model</td> <td data-bbox="1234 403 1339 424">218</td> <td data-bbox="1346 403 1451 424">214</td> <td data-bbox="1532 403 1637 424"></td> <td data-bbox="1720 403 1749 424">4.50</td> <td data-bbox="1832 403 1906 424">[1.46; 13.86]</td> <td data-bbox="1912 403 1986 424">100.0%</td> <td data-bbox="1993 403 2067 424">--</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1048 429 1227 450">Random effects model</td> <td data-bbox="1234 429 1339 450"></td> <td data-bbox="1346 429 1451 450"></td> <td data-bbox="1532 429 1637 450"></td> <td data-bbox="1720 429 1749 450">4.09</td> <td data-bbox="1832 429 1906 450">[1.31; 12.82]</td> <td data-bbox="1912 429 1986 450">--</td> <td data-bbox="1993 429 2067 450">100.0%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1048 454 1227 475">Prediction interval</td> <td data-bbox="1234 454 1339 475"></td> <td data-bbox="1346 454 1451 475"></td> <td data-bbox="1532 454 1637 475"></td> <td data-bbox="1720 454 1749 475"></td> <td data-bbox="1832 454 1906 475">[0.33; 50.16]</td> <td data-bbox="1912 454 1986 475"></td> <td data-bbox="1993 454 2067 475"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="1048 464 1323 485">Heterogeneity: $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$, $p = 0.89$</p> <p data-bbox="1458 485 1697 505">0.01 0.1 1 10 100</p> <p>Rycina 2. Metaanaliza dla przerwania terapii z powodu ZN - amitryptylina</p> <p>Suchość w ustach (RR = 3,14, 95% CI: 1,10; 8,94), ból głowy (RR = 3,39, 95% CI: 0,92; 12,55), uczucie pragnienia (RR = 18,95, 95% CI: 1,19; 301,39), przyrost masy ciała (RR = 8,74, 95% CI: 1,12; 68,32), zaparcia (RR = 1,60, 95% CI: 1,19; 2,15) należą do zdarzeń niepożądanych amitryptyliny o silnych dowodach (dla porównania z placebo).</p> <p><u>Badania włączone wyłącznie do przeglądu systematycznego:</u></p> <p>Amitryptylina była przedmiotem 5 badań (Liu 2014, Kalita 2014, Magalhaes 2010, Jose 2007, Rintala 2007).</p> <p>Badanie Liu 2014 porównywało terapię amitryptyliną (N = 89) z nortryptyliną (N = 106) i kontrolną grupą nieleczoną (N = 33) wśród pacjentów z bólem neuropatycznym. W grupie kontrolnej nie raportowano ZN. ZN ogółem wystąpiły u 25 pacjentów z grupy AMI (28%) i u 31 pacjentów z grupy nortryptyliny (29%). Przerwania z powodu ZN raportowano u 16 pacjentów z grupy AMI (18%) i u 13 pacjentów z grupy nortryptyliny (12%). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy obiema grupami terapeutycznymi (AMI vs. nortryptylina).</p> <p>Badanie Kalita 2014 porównywało terapię amitryptyliną (N = 103) z pregabalina (N = 97) wśród pacjentów z bólem pleców. W obu przypadkach dawkę eskalowano. ZN ogółem wystąpiły u 18 pacjentów z grupy AMI (17%) i u 21 pacjentów z grupy pregabaliny (22%). Przerwania z powodu ZN raportowano u 11 pacjentów z grupy AMI (11%) i u 12 pacjentów z grupy pregabaliny (12%).</p> <p>Badanie Magalhaes 2010 porównywało terapię toksyną botulinową A (N = 35) z amitryptyliną (N = 37) wśród 72 pacjentów z migreną. W grupie AMI w porównaniu do grupy leczonej botoksem częściej występowały: zaparcia (odpowiednio 14 (38%) vs. 0 (0%)), suchość w ustach (odpowiednio 16 (43%) vs. 5 (14%)), przyrost masy ciała (odpowiednio 16 (43%) vs. 4 (11%)), senność (odpowiednio 19 (51%) vs. 1 (3%)).</p> <p>Badanie Jose 2007 było badaniem cross-over przeprowadzonym na 46 pacjentach z neuropatią cukrzycową, w którym porównywano terapię amitryptyliną z lamotryginą. ZN wystąpiły u 33 pacjentów (72%) podczas terapii AMI i u 11 pacjentów (24%) podczas terapii lamotryginą. Leczenie przerwano z powodu ZN u 19 pacjentów (41%) podczas leczenia AMI i u 8 pacjentów (17%) podczas leczenia lamotryginą.</p> <p>Badanie cross-over Rintala 2007 porównywało terapię amitryptyliną z gabapentyną i difenhydraminą wśród 210 pacjentów z bólem neuropatycznym wywołanym urazem kręgosłupa. ZN wystąpiły u 67 pacjentów (32%) podczas terapii AMI, u 57 pacjentów (28%) podczas terapii gabapentyną i u 43 pacjentów (21%) podczas terapii difenhydraminą.</p> <p>Jako najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w grupie AMI w powyższych badaniach raportowano: suchość w ustach (Liu 2014, Kalita 2014, Jose 2007, Rintala 2007), zawroty głowy (Liu 2014, Jose 2007, Rintala 2007), senność (Liu 2014, Jose 2007, Rintala 2007), przyrost masy ciała (Liu 2014, Rintala 2007), uspokojenie</p>	Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)	Cardenas et al. 2002	7 44	2 40		3.18	[0.70; 14.43]	58.3%	57.0%	Goldman et al. 2010	2 59	0 59		5.00	[0.25; 101.95]	13.9%	14.3%	Boline et al. 1995	5 75	0 75		11.00	[0.62; 195.45]	13.9%	15.7%	Bendtsen et al. 1996	1 40	0 40		3.00	[0.13; 71.48]	13.9%	13.0%	Fixed effect model	218	214		4.50	[1.46; 13.86]	100.0%	--	Random effects model				4.09	[1.31; 12.82]	--	100.0%	Prediction interval					[0.33; 50.16]		
Study	Experimental Events Total	Control Events Total	Risk Ratio	RR	95%-CI	Weight (fixed)	Weight (random)																																																											
Cardenas et al. 2002	7 44	2 40		3.18	[0.70; 14.43]	58.3%	57.0%																																																											
Goldman et al. 2010	2 59	0 59		5.00	[0.25; 101.95]	13.9%	14.3%																																																											
Boline et al. 1995	5 75	0 75		11.00	[0.62; 195.45]	13.9%	15.7%																																																											
Bendtsen et al. 1996	1 40	0 40		3.00	[0.13; 71.48]	13.9%	13.0%																																																											
Fixed effect model	218	214		4.50	[1.46; 13.86]	100.0%	--																																																											
Random effects model				4.09	[1.31; 12.82]	--	100.0%																																																											
Prediction interval					[0.33; 50.16]																																																													

Badanie	Metodyka	Wyniki
		<p>polekowe (ang. sedation, Liu 2014, Kalita 2014), zaparcia (Jose 2007, Rintala 2007), zwiększenie czasu spania (Jose 2007), nudności (Rintala 2007), kołatanie serca (Rintala 2007).</p> <p>W odniesieniu do oceny jakości przeglądu Riediger 2018, należy mieć na uwadze, że nie przedstawiono wyników oceny jakości badań włączonych do metaanalizy oraz pomimo przedstawienia wyników dotyczących heterogeniczności nie przedstawiono ich wpływu na wyniki metaanalizy. Ponadto, z przeglądu wykluczano badania starsze niż z roku 1995, a język publikacji włączanych ograniczono do niemieckiego i angielskiego.</p>
Neuralgia		
<p>Song 2018</p> <p>Autorzy publikacji zgłosili, że nie mają konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: nie podano.</p>	<p>Przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim. Przeszukano następujące bazy medyczne: China National Knowledge Infrastructure (CNKI), PubMed i Embase do 6.09.2016 r.</p> <p>P: pacjenci z neuralgią popółpaścową;</p> <p>I: leki do stosowania miejscowego, leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwko demencji, leki przeciwwirusowe, skojarzenie amitryptyliny z flufenazyną, siarczan magnezu;</p> <p>C: placebo lub jakkolwiek aktywny komparator;</p> <p>O: ocena bólu;</p> <p>S: RCT.</p>	<p>Do metaanalizy sieciowej włączono 27 badań, w tym 1 dotyczące amitryptyliny w porównaniu do flufenazyny, placebo i terapii skojarzonej amitryptyliną i flufenazyną (badanie Graff-Radford 2000).</p> <p>Terapia skojarzona amitryptyliną z flufenazyną wykazała istotnie statystycznie mniejszy efekt w uśmierzaniu bólu w porównaniu do leków przeciwdepresyjnych (SMD=0,86 [95% CI: 0,01; 0,72]) oraz nie wykazała różnic znamiennych statystycznie dla tego punktu końcowego w porównaniu do placebo (SMD=-0,31 [95% CI: -1,10; 0,48]) i do leków antypsychotycznych (SMD=-0,03 [95% CI: -0,82; 0,76]).</p>
<p>Xing 2017</p> <p>Autorzy publikacji zgłosili, że nie mają konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: nie podano.</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą. Przeszukano następujące bazy medyczne: CENTRAL (do marca 2016 r.), Medline (do stycznia 2016 r.), Embase (do grudnia 2016).</p> <p>P: pacjenci z półpaścem, których leczono przez pierwsze 14 dni;</p> <p>I: uzupełniająca terapia, w tym systemowe adjuwanty (gabapentyna, pregabalina, amitryptylina) i procedury interwencyjne (blokada nerwu, znieczulenie zewnątrzoponowe, przezskórna stymulacja nerwów);</p> <p>C: aktualne standardy terapii;</p> <p>O: obecność neuralgii popółpaścowej w 3., 6. i 12. miesiącu po ostrej wysypce, ciężkość bólu w 1., 3. tyg. i 3. miesiącu, jakość życia w 3., 6. i 12. miesiącu po ostrej wysypce, zdarzenia niepożądane;</p> <p>S: RCT.</p> <p>Przeglądano publikacje w języku angielskim.</p>	<p>W badaniu Bowsher 1997 między amitryptyliną a placebo nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w zapobieganiu neuralgii popółpaściowej 3 miesiące po wystąpieniu ostrej wysypki opryszczkowej (RR=0,69 [95% 0,35; 1,36]).</p> <p>W 1 badaniu (Bowsher 1997), obejmującym 72 uczestników, wykazano, że wczesne leczenie starszych ludzi z ostrym półpaścem niskimi dawkami amitryptyliny może zapobiec neuralgii popółpaścowej po 6 miesiącach; 15,8% pacjentów nadal raportowało ból w grupie amitryptyliny, a 35,3% w grupie kontrolnej. Jednak korzyści nie wykazano w metaanalizie (RR=0,45 [95% CI: 0,19; 1,06], p=0,007).</p>

^A skala średnich efektów.

^B nortryptylina, dezypramina, duloksetyna, milnacipran, mitrazapina, wenlafleksyna i fluoksetyna.

SE – błąd standardowy, RCT – randomizowane badanie kliniczne, VAS – (visual analogue scale) wizualna skala analogowa, NRS – (numerical rating scale) numeryczna skala oceny, FPS-R – (Faces Pain Scale – Revised) skala bólu twarzy – zmieniona, CAS – (Colour Analogue Scale) kolorowa skala analogowa, ITT – analiza zgodna z intencją leczenia, SMD – standaryzowana różnica średnich, RR – ryzyko względne, CI – przedział ufności.

3.2.2. Karbamazepina w neuralgii i i bólu neuropatycznym innych niż określone w ChPL

Tabela 7. Charakterystyka badań dotyczących karbamazepiny i opis ich wyników

Badanie	Metodyka	Wyniki
Ból neuropatyczny		
<p>Aiyer 2017</p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak źródeł finansowania</p>	<p>Przegląd systematyczny, w ramach którego przeprowadzono wyszukiwanie w bazie PubMed (od 1966 r. do kwietnia 2017 r.). Włączano tylko publikacje w języku angielskim.</p> <p>P: pacjenci powyżej 18 r.ż., z bólem neuropatycznym (ang. neuropathic pain, NP) będącym pierwotnym wskazaniem do zastosowania antagonistów receptora NMDA;</p> <p>I: antagoniści receptora NMDA, stosowane w monoterapii;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: punkty końcowe związane ze skutecznością antagonistów receptora NMDA;</p> <p>S: RCT.</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT. Włączono 58 publikacji, w których oceniano 8 antagonistów receptora NMDA, w tym karbamazepinę (CBZ) (9 badań: Razazian 2014, Salinas 2012, Shaikh 2011, Lemos 2010, Harke 2001, Gomez-Perez 1996, Wilton 1974, Kiluk 1968, Rockliff 1966).</p> <p>Spośród 9 badań oceniających CBZ, w 8 wskazano jej na skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego. W większości z nich (5 badań) populację stanowili pacjenci z nerwobólem nerwu trójdzielnego. Jak wskazują autorzy przeglądu, już od lat 60' (Rockliff 1966) istnieją silne dowody na skuteczność CBZ w tej grupie pacjentów. Natomiast w ostatnich latach oceniano skuteczność CBZ w leczeniu bólu neuropatycznego o innej etiologii. W badaniu Salinas 2012, u pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, po miesiącu od urazu, wykazano istotną statystycznie różnicę w skali VAS na korzyść CBZ w porównaniu z placebo ($> 4,0$; $p=0,024$).</p> <p>Autorzy przeglądu wskazują, iż stosowanie CBZ może być rozważane w leczeniu bólu neuropatycznego innego niż nerwoból nerwu trójdzielnego. Zwracają jednak uwagę na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, obejmujących wpływ na funkcje psychomotoryczne (sedacja, brak koncentracji, ataksja).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Salinas 2012 (uszkodzenie rdzenia kręgowego, N=46) – wynik: po 1 mies. terapii, u 2 pacjentów stosujących CBZ vs. 8 pacjentów otrzymujących placebo raportowano umiarkowany/ intensywny ból. Wczesne zastosowanie CBZ zmniejszało przypadki NP po miesiącu terapii, ale nie wykazano poprawy po 3 oraz 6 miesiącach terapii; • Shaikh 2011 (nerwoból nerwu trójdzielnego, N=21) – wynik: zastosowanie CBZ przyniosło korzyści (złagodzenie NP) u znaczącej liczby pacjentów; • Lemos 2010 (nerwoból nerwu trójdzielnego, N=45) – wynik: oba zastosowane protokoły (CBZ + ropowakaina; CBZ w monoterapii) wskazują na zmniejszenie intensywności bólu i liczby kryzysów bólowych, ale tylko terapia skojarzona CBZ z ropowakainą wykazała znacznie silniejsze zmniejszenie intensywności bólu w 6 miesiącu terapii; • Harke 2001 (zespół bólu regionalnego (ang. Complex Regional Pain Syndrome), N=43) – wyniki: u 38 pacjentów w grupie CBZ obserwowano znaczne opóźnienie narastania bólu w porównaniu do placebo; • Kiluk 1968 (nerwoból nerwu trójdzielnego, atypowy ból twarzy, nerwoból językowo-gardłowy*, nerwoból popółpałcowy, N=123) – wyniki: w przypadku nerwobólu nerwu trójdzielnego odpowiedź na leczenie uzyskano u 88% pacjentów. W atypowym bólu twarzy tylko 20% pacjentów uzyskało satysfakcjonującą odpowiedź na leczenie. Całkowite złagodzenie bólu uzyskano u 46,6% tych pacjentów, gdy przyjmowali leki; • Rockliff 1966 (nerwoból nerwu trójdzielnego, N=18) – wyniki: w 9 próbach wykazano znaczącą przewagę CBZ nad placebo. Wszyscy pacjenci uzyskali ulgę w bólu. <p><i>Komantarz analityka Agencji: badania Razazian 2014, Gomez-Perez 1996 i Wilton 1974 dotyczyły bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej, czyli zarejestrowanego wskazania i nie zostały pominięte w opisie przeglądu Aier 2017.</i></p> <p><i>Autorzy przeglądu nie przedstawili oceny jakości włączonych badań.</i></p>
<p>Yao 2017</p> <p>Autorzy publikacji</p>	<p>Przegląd systematyczny dotyczący leczenia pourazowego bólu neuropatycznego. Wyszukiwanie przeprowadzono w bazach PubMed, ISI web science, EMBASE, Science</p>	<p>Do przeglądu włączono 26** publikacji, w tym 8 dotyczyło farmakoterapii, a spośród nich w jednym badaniu ocenianą cząsteczką była karbamazepina (Rizzo 1997).</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: the National Natural Science Foundation of China</p>	<p>Direct database (<i>komentarz analityka Agencji: nie wskazano daty przeszukania</i>). Przeglądano referencje odnalezionych badań. Wyszukiwano tylko publikacji w języku angielskim.</p> <p>P: pacjenci z pourazowym bólem neuropatycznym;</p> <p>I: nie określono;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: nie określono;</p> <p>S: nie określono.</p>	<p>W badaniu Rizzo 1997 wykazano, iż CBZ (jeden z blokerów kanału sodowego) była skuteczna w leczeniu bolesnych parestezji w obszarze nerwu biodrowo-pachwinowego. Wskazano na znaczącą ulgę od objawów po leczeniu CBZ.</p> <p>Komentarz analityka Agencji: najważniejszymi ograniczeniami przeglądu Yao 2017 są: włączenie tylko jednego badania, w którym oceniano karbamazepinę, brak oceny włączonych badań oraz przedstawienie wyników w sposób bardzo ogólny.</p>
<p>Dosenovic 2017</p> <p>Autorzy publikacji zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p>Źródło finansowania: brak źródeł finansowania</p>	<p>Przegląd systematyczny, dla którego wyszukiwanie przeprowadzono w bazach: Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, DARE, CINAHL i PsycINFO (od najwcześniejszych publikacji do 9 marca 2015 r.). Nie zastosowano żadnych ograniczeń dotyczących daty publikacji ani języka.</p> <p>P: pacjenci w każdym wieku z NP, zgodnie z definicją i kryteriami IASP;</p> <p>I: bez ograniczeń – jakkolwiek interwencja stosowana w leczeniu bólu neuropatycznego;</p> <p>C: bez ograniczeń (placebo, leczenie pozorne, aktywne leczenie);</p> <p>O: punkty końcowe odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa. Włączano badania, w których oceniano intensywność bólu z lub bez innych punktów końcowych. Natomiast wykluczano badania, w których ocena bólu była przedstawiana jako wynik łączny;</p> <p>S: przeglądy systematyczne badań RCT i quasi RCT z równoległą grupą kontrolną lub typu crossover.</p>	<p>Do przeglądu włączono 97 publikacji, z czego 57 dotyczyło leczenia farmakologicznego (spośród nich 41 było przeglądami z metaanalizą). Karbamazepina była przedmiotem oceny w 9 przeglądach, a w 5 stanowiła komparator dla ocenianych interwencji, w następujących wskazaniach: ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej*, neuralgia popółpaścowa (3 przeglądy), nerwoból nerwu trójdzielnego (4 przeglądy), inne czynniki związane z obwodowym NP (1 przegląd), centralny NP (2 przeglądy), wielokrotne zespoły bólu neuropatycznego (ang. multiple neuropathic pain conditions) (1 przegląd).</p> <p><u>Neuralgia popółpaścowa</u></p> <p>Według autorów przeglądu, w odnalezionych przeglądach systematycznych przedstawiono przekonujące dowody dotyczące złożonego leczenia farmakologicznego neuralgii popółpaścowej. Ponadto, wskazano decydujące dowody świadczące o porównywanym skuteczności antydepresantów i leków przeciwdrgawkowych (m.in. CBZ). We włączonych przeglądach nie odnoszono się do bezpieczeństwa lub nie rozstrzygnięto przewagi porównywanych technologii.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volmink 1996, Finnerup 2010: brak opinii dot. CBZ, brak opinii odnośnie oceny bezpieczeństwa; • Collins 2000: jednakowa skuteczność porównywanych technologii – brak rozstrzygnięcia dla porównań antydepresanty vs. leki przeciwdrgawkowe (m.in. CBZ), SSRI vs. leki przeciwdrgawkowe (m.in. CBZ) oraz starsze antydepresanty vs. leki przeciwdrgawkowe (m.in. CBZ), profil bezpieczeństwa odnośnie drobnych działań niepożądanych określono jako podobny dla porównywanych technologii, a jako negatywny dla porównania antydepresanty vs. leki przeciwdrgawkowe (m.in. CBZ) do przerwania terapii; <p><u>Nerwoból nerwu trójdzielnego</u></p> <p>W odnalezionych przeglądach systematycznych przedstawiono przekonujące dowody skuteczności karbamazepiny w leczeniu nerwobólu nerwu trójdzielnego (<i>komentarz analityka Agencji: w przeglądzie nie wskazano o jakiej etiologii</i>). Wskazano również, iż w leczeniu nerwobólu nerwu trójdzielnego, w odniesieniu do porównania CBZ vs. topiramatu, tyzanidyna, pimozyd, akupunktura, wnioskowanie jest niejednoznaczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alves 2004: pozytywnie oceniona skuteczność dla CBZ, brak opinii odnośnie oceny bezpieczeństwa; • Wang 2011: podobna skuteczność porównywanych technologii – brak rozstrzygnięcia dla porównania CBZ vs. topiramatu (wszystkie porównania) oraz pozytywnie oceniona skuteczność – brak rozstrzygnięcia dla porównania CBZ vs. topiramatu po 2 mies. terapii, brak opinii odnośnie oceny bezpieczeństwa; • Zhang 2013: podobna skuteczność porównywanych technologii – brak rozstrzygnięcia dla porównania tyzanidyna vs. CBZ i pimozyd vs. CBZ, profil bezpieczeństwa określono jako niejasny (wymagane są dalsze badania); • Liu 2010: podobna skuteczność porównywanych technologii – brak rozstrzygnięcia dla porównania CBZ vs. akupunktura, profil bezpieczeństwa oceniono pozytywnie - brak rozstrzygnięcia dla porównania CBZ vs. akupunktura. <p><u>Inne czynniki związane z obwodowym NP</u></p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
		<p>W odnalezionym przeglądzie systematycznym (Finnerup 2010) wskazano decydujące dowody świadczące o skuteczności CBZ w leczeniu bolesnej polineuropatii. Nie odnoszono się do bezpieczeństwa ocenianych technologii.</p> <p><u>Centralny NP</u></p> <p>W dwóch z odnalezionych przeglądów (Snedecor 2014, Finnerup 2010), we włączonych badaniach oceniano CBZ, jednakże w publikacji Dosenovic nie przedstawiono wyników dla CBZ.</p> <p><u>Wielokrotne zespoły bólu neuropatycznego</u></p> <p>Wskazano, iż we wszystkich włączonych przeglądach, w tym w przeglądzie, w którym jedną z ocenianych interwencji była CBZ (Watson 2010), przedstawiono niejasne lub niejednoznaczne dowody dotyczące skuteczności ocenianych technologii (wymagane są dalsze badania). Nie przedstawiono w nich również jednoznacznych wniosków dotyczących bezpieczeństwa.</p> <p>Zgodnie z opinią autorów przeglądu, jakość włączonych przeglądów oceniono jako średnią (mediana punktacji w skali AMSTAR wyniosła 6, zakres: 2-11). 34% włączonych przeglądów było wysokiej jakości wg skali AMSTAR (od ≥ 8 do max ilości punktów (11)), 57% było średniej jakości (4-7 pkt w skali AMSTAR) i 9% oceniono jako przeglądy niskiej jakości (0-3 pkt w skali AMSTAR).</p>
Neuralgia		
<p>Stefano 2018</p> <p>Jeden z autorów zadeklarował brak konfliktu interesów, pozostali zadeklarowali otrzymanie grantu naukowego, wynagrodzenie za konsultacje i wykłady od firm: Alfasigma, Angelini i Biogen (Cruccu) oraz od firm: Alfasigma, Angelini i Grunenthal and Pfizer (Truini).</p> <p>Źródło finansowania: brak</p>	<p>Przegląd systematyczny przeprowadzony w bazach: PubMed, EMBASE i Cochrane Database of Systematic Reviews (do lutego 2018 r.). Przeglądano referencje odnalezionych badań oraz sprawdzono stronę ClinicalTrials.gov w celu identyfikacji trwających badań. Wyszukiwano tylko publikacji w języku angielskim.</p> <p>P: pacjenci ze zdiagnozowaną typową lub atypową postacią nerwobólu nerwu trójdzielnego, w tym postacie: klasyczna, idiopatyczna* i wtórna;</p> <p>I: nie określono;</p> <p>C: nie określono;</p> <p>O: nie określono;</p> <p>S: publikacje pełnotekstowe, oryginalne publikacje, w tym badania otwarte.</p> <p>Włączone badania musiały obejmować ≥ 10 pacjentów.</p>	<p>Do przeglądu włączono 8 publikacji (przeglądy systematyczne i badania randomizowane), obejmujących 147 pacjentów.</p> <p>Według autorów przeglądu, CBZ jest jednym z leków pierwszego wyboru w leczeniu bólu proksymalnego u pacjentów z neuralgią nerwu trójdzielnego. Wskazano na skuteczność CBZ w porównaniu z placebo w leczeniu klasycznej lub idiopatycznej* neuralgii nerwu trójdzielnego. Liczba pacjentów potrzebna do wyleczenia (ang. numer needed to treat, NNT) dla uzyskania ulgi w bólu wyniosła 1,7-1,8. Natomiast liczba pacjentów potrzebna do zaszkodzenia (ang. numer needed to harm, NNH) w odniesieniu do drobnych zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AEs) wyniosła 3,4, a w odniesieniu do ciężkich AEs wyniosła 24 (Wiffen 2011).</p> <p>W badaniu Killian 1968, po 5 dniach terapii, u 19 z 27 pacjentów stwierdzono całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź na leczenie po zastosowaniu maksymalnej dobowej dawki CBZ (1 000 mg) w porównaniu z dawką minimalną lub brak odpowiedzi u pacjentów stosujących placebo. W badaniu RCT typu cross-over (Nicol 1968) w grupie CBZ (dawka 2 400 mg) u 15 z 20 pacjentów stwierdzono dobrą lub wspaniałą odpowiedź na leczenie po 14 dniach terapii, natomiast w grupie placebo: u 6 z 24 pacjentów. Przewagę CBZ nad placebo wykazano również wśród małej grupy pacjentów stosujących trzydniową terapię CBZ (Rockliff 1966). W badaniu Rasmussen 1970, po 5 dniach terapii także wykazano dobrą skuteczność terapii u większej liczby pacjentów stosujących CBZ niż w grupie placebo (odpowiednio: CBZ: 46/55 pacjentów vs. PLC: 8/55 pacjentów). Również odsetek pacjentów, którzy uzyskali średnie zmniejszenie maksymalnego bólu po 2 tygodniach leczenia (Campbell 1966) był większy w grupie CBZ niż w grupie PLC: 58% vs. 26%.</p> <p><i>Komentarz analityka agencji: w przeglądzie nie wskazano, które z włączonych badań dotyczyły klasycznej neuralgii nerwu trójdzielnego i przedstawiono wyniki ogólnie dla neuralgii nerwu trójdzielnego (bez podziału na postać klasyczną i idiopatyczną). Autorzy przeglądu nie dokonali oceny włączonych badań.</i></p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Stefano 2017</p> <p>Jeden z autorów publikacji zgłosił, że nie ma konfliktu interesów, a drugi (Truini) otrzymał grant z Mundipharma, Grunenthal, Pfier, Sigma-Tau i Angelini.</p> <p>Źródło finansowania: brak.</p>	<p>Przegląd systematyczny wykonany w: PubMed, Embase, Cochrane do marca 2017 r. Przeglądano referencje badań. Uwzględniano pełne teksty publikacji w języku angielskim.</p> <p>P: pacjenci z pierwotną lub wtórną neuralgią nerwu trójdzielnego z minimum 10 osobami (pacjenci cierpieli na jednostronny, napadowy ból);</p> <p>I: opcje farmakologiczne;</p> <p>C: nie określono.</p> <p>O: nie określono.</p> <p>S: badania pierwotne (z najwyższego poziomu dowodów, ale także serie przypadków).</p>	<p>W 4 badaniach kontrolowanych placebo, obejmujących 147 pacjentów, demonstrowano skuteczność karbamazepiny (Campbell 1966, Killian 1968, Nicol 1969, Rockcliff 1996) z liczbą potrzebną do wyleczenia (NNT) dla uśmierzenia bólu wynoszącą 1,7-1,8 (Sindrup 2002, Cruccu 2008). Skuteczność ta była osłabiona przez tolerancję, z liczbą potrzebną do zaszkodzenia (NNH) wynoszącą 3,4 dla małych i 24 dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (Wiffen 2005a, Wiffen 2005b).</p> <p>3 badania RCT (podwójnie zaślepienie), obejmujące 130 pacjentów, oceniało okskarmazepinę w porównaniu z karbamazepiną, tylko 1 z nich było opublikowane w rozszerzonej wersji (Beydoun 2002). W badaniach tych wykazano, że oba leki mają porównywalną skuteczność w redukcji ataków bólu (Cruccu 2008, Beydoun 2000, Beydoun 2002, Liebel 2001, Zakrzewska 2014). Jednak okskarmazepina ujawniła większą tolerancję i mniejszy potencjał interakcji lekowej. W badaniu retrospektywnym (di Stefano 2014), obejmującym 178 pacjentów z klasyczną neuralgią nerwu trójdzielnego wyniki dla karbamazepiny w porównaniu z okskarmazepiną zostały potwierdzone u praktycznie wszystkich pacjentów. Wstępna liczba odpowiadających wyniosła: 98% w grupie karbamazepiny z medianą dawki 600 mg (zakres: 200-1200 mg) i 94% w grupie okskarmazepiny z medianą dawki 1200 mg (zakres: 600-1800 mg). Wśród odpowiadających 27% pacjentów leczono karbamazepiną, a 18% - okskarmazepiną, po średnim okresie 8,6-13 miesięcy, miały miejsce zdarzenia niepożądane, które bezpośrednio powodowały przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki do poziomu niepozwalającego na kontrolowanie bólu. Najczęstszymi zdarzeniami były te związane z centralnym układem nerwowym, senność, zawroty głowy i niestabilność. Karbamazepina w porównaniu z okskarmazepiną miała większy odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem zmniejszenia sodu.</p> <p>W jednym badaniu cross-over, uwzględniającym 21 pacjentów, karbamazepina zredukowała ból zarówno wg VAS, jak i VRS u 90,5% (19/21) pacjentów, a lamotrygina u 62% (13/21) osób. Raportowanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, zawroty głowy i wysypka skórna (Shaikh 2011). W innym badaniu (cross-over), obejmującym 14 pacjentów, wykazano że skojarzenie lamotryginy z karbamazepiną i fenytopiną było trochę skuteczniejsze niż placebo; 10/13 pacjentów oznajmiło, że skojarzenie było lepsze lub dużo lepsze w porównaniu do 8/14 osób z grupy placebo (w ocenie globalnej) (Zakrzewska 1997, Wiffen 2011).</p> <p>W badaniu RCT niskiej jakości pimozyd był skuteczniejszy niż karbamazepina u 48 pacjentów, z wskaźnikiem odpowiedzi 100% dla pimozydu w porównaniu z 56% pacjentów z karbamazepiną (Lechin 1989). Raportowane działania niepożądane obejmowały zaburzenia centralnego układu nerwowego, drżenie rąk i osłabienie pamięci. Skuteczność tyzanidyny w porównaniu z karbamazepiną testowano w bardzo małym badaniu (12 pacjentów, po 6 w każdej grupie). 3 uczestników przerwało przyjmowanie tyzanidyny z powodu niezwiązanego z chorobą (1) lub nietolerowania bólu (2). Na zakończenie leczenia 5 uczestników z grupy tyzanidyny miało poprawę oraz 4 z 6 osób z grupy karbamazepiny, jednak wyniki nie były istotne statystycznie (Vilming 1986).</p> <p>W badaniu otwartym cross-over (Rustagi 2014), obejmującym 22 pacjentów z oporną neuralgią nerwu trójdzielnego stosującą lamotryginę i pregabalinę razem z karbamazepiną, pregabalina wykazała potencjalnie przeciw neuralgiczne właściwości w porównaniu z lamitryginą. Poziom tolerancji pacjentów był wyższy w grupie pregabaliny niż lamotryginy.</p> <p>W RCT, obejmującym 45 pacjentów, łączącym obwodowy blok przeciwbólowy z ropiwakainę z karbamazepiną obserwowano istotną redukcję w intensywności bólu, liczby dziennych kryzysów bólu i dziennej przyjmowanej dawki karbamazepiny, w porównaniu z karbamazepiną w monoterapii (Lemos 2010).</p> <p>Jakość dowodów naukowych dla leków stosowanych u pacjentów z neuralgią nerwu trójdzielnego była niska. Opublikowano tylko kilka RCT, do których zazwyczaj włączono mało pacjentów, co utrudniało generalizację wyników z tych badań. Inny problem dotyczył trudności we właściwej diagnozie w aktualnej literaturze.</p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Yuan 2016</p> <p>Nie podano informacji o konflikcie interesu autorów.</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji.</p>	<p>Przeгляд systematyczny z metaanalizą. Przejrzano bazy: Cochrane (CENTRAL), PubMed, Medline, Chines Biomedical Database (CBM) i Wanfang do marca 2015 r. Przegłądano ręcznie odpowiednie czasopisma.</p> <p>P: pacjenci z neuralgią nerwu trójdzielnego (nie uwzględniono wtórnej neuralgii);</p> <p>I: gabapentyna;</p> <p>C: karbamazepina;</p> <p>O: ocena wg skali VAS, wskaźnik skuteczności, indeks satysfakcji życiowej B, zdarzenia niepożądane;</p> <p>S: RCT.</p>	<p>Do metaanalizy włączono 16 badań.</p> <p>W 14 badaniach oceniono całkowity wskaźnik skuteczności. Metaanaliza tych badań wykazała, że obie porównywane terapie mają terapeutyczny wpływ na neuralgię nerwu trójdzielnego, a całkowite wskaźniki skuteczności w grupie gabapentyny i karbamazepiny były podobne (OR=1,60 [95% CI: 1,18; 2,16], p=0,002; I²=0,6% - niska heterogeniczność). Wykonano także metaanalizę w podgrupach w zależności od czasu wystąpienia ww. punktu końcowego. Dla wyników po 4 tygodniach wykazano istotnie statystyczne różnice na korzyść gabapentyny (OR=1,49 [95% CI: 1,06; 2,11], p=0,022; I²=0%), a dla wyników po 10 tygodniach nie wykazano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi grupami (OR=0,72 [95% CI: 0,24; 2,22], p=0,57; I²=0%).</p> <p>W dwóch badaniach (Qu 2013, Liu 2014) oceniano satysfakcję z życia. W obu badaniach wykazano, że poprawa satysfakcji życiowej w grupie gabapentyny była lepsza niż w grupie karbamazepiny po 4 tygodniach. Metaanaliza tych wyników wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść gabapentyny w porównaniu z komparatorem (SMD=0,966 [95% CI: 0,58; 1,35], p<0,001; I²=0%).</p> <p>W 15 badaniach oceniono zdarzenia niepożądane. W grupie gabapentyny 26% (170/654) pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych (głównie: zawroty głowy, senność, zmęczenie), natomiast w grupie karbamazepiny było to 47,9% (306/639) pacjentów (głównie: zawroty głowy, senność, nudności i zmęczenie). Metaanaliza badań oraz prawie wszystkie wykazała, że w grupie gabapentyny było znamienne statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych niż w grupie karbamazepiny (OR=0,31 [95% CI: 0,24; 0,41], p<0,001). Metaanaliza poszczególnych zdarzeń, takich jak: zawroty głowy, nudności, zmęczenie i senność wykazała także różnice między porównywanymi grupami (test Eggers sugeruje znaczące ryzyko błędu wśród badań). Wyniki te były zgodne z większością badań.</p> <p>Autorzy przeglądu poinformowali, że uwzględnione badania mogły być niewłaściwie zaprojektowane, a efekt gabapentyny mógł być przeszacowany. Wszystkie włączone badania opublikowano po chińsku (nie odnaleziono RCT po angielsku), w 10 z nich nie podano definicji randomizacji, a w 1 podano metodę zaślepienia. W żadnym badaniu nie podano informacji o ukryciu kodu randomizacji. Między badaniami obserwowano różnice: w kryteriach selekcji, dawkach leków, diagnostyce, metodach oceny wyników. W związku z powyższymi ograniczeniami autorzy przeglądu nie wyciągnęli wniosków dotyczących efektywności gabapentyny w porównaniu do karbamazepiny.</p>

Receptor NMDA – receptor N-metylo-D-asparaginowy (ang. N-methyl-D-aspartate receptor); NP – ból neuropatyczny (ang. Neuropathic pain); CBZ – karbamazepina; N – liczba pacjentów w grupie/badaniu; p – poziom istotności statystycznej; RCT – randomizowane badanie kliniczne, VAS – (visual analogue scale) wizualna skala analogowa, WRS – (verbal rating scale) werbalna skala oceny, OR – iloraz szans, SMD – standaryzowana różnica średnich, CI – przedział ufności, IASP – International Association for the Study of Pain; SSRIs – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors); PLC – placebo; NNT – liczba pacjentów potrzebna do wyleczenia (ang. Number needed to treat); NNH – liczba pacjentów potrzebna do zaszkodzenia (ang. numer needed to harm)

* jest to zarejestrowane wskazanie;

** w publikacji wskazano, iż do przeglądu włączono 36 badań, jednakże wymieniono i opisano 26 badań.

3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych dotyczących amitryptyliny, w tym 3 odnoszące się do bólu neuropatycznego, 2 dotyczące neuralgii (Song 2018, Xing 2017) i 1 oceniający bezpieczeństwo w szerszych wskazaniach niż oceniane (Riediger 2017) oraz 6 przeglądów systematycznych dotyczących karbamazepiny, w tym 3 odnoszące się do bólu neuropatycznego i 3 dotyczące neuralgii. Nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych dla diklofenaku stosowanego w dyskopatii oraz klodronianu disodowego (który aktualnie nie znajduje się na liście leków refundowanych) stosowanego w postępującym, kostniejącym zapaleniu mięśni.

W ocenie stosowania amitryptyliny w leczeniu bólu neuropatycznego w przeglądzie Kane 2018 (w badaniu Marcadante 2002) nie wykazano różnic istotnych statystycznie między amitryptyliną a opioidami (średnia różnica w VAS (SE) = 0,7 (0,86)). W przeglądzie Larsson 2017 (w badaniu Kalson 1995) wykazano istotnie statystyczny efekt na ból neuropatyczny zarówno w grupie amitryptyliny, jak i placebo oraz wokół blizny piersiowej w grupie amitryptyliny ($p < 0,05$), a u ponad 50% pacjentów (w grupie AMI) intensywność bólu zmalała. W przeglądzie Cooper 2017 (w badaniu Brown 2016) nie raportowano wyników dotyczących łagodzenia bólu. Wskazano natomiast na występowanie pojedynczych zdarzeń niepożądanych (zarówno w grupie AMI, jak i gabapentyny).

W ocenie stosowania amitryptyliny w leczeniu neuralgii w przeglądzie Song 2018 skojarzenie AMI z flufenazyną wykazało istotnie statystycznie mniejszy efekt w uśmierzaniu bólu w porównaniu do leków przeciwdepresyjnych (SMD=0,86 [95% CI: 0,01; 0,72]) oraz nie wykazało różnic znamiennych statystycznie dla tego punktu końcowego w porównaniu do placebo (SMD=-0,31 [95% CI: -1,10; 0,48]) i leków antypsychotycznych (SMD=-0,03 [95% CI: -0,82; 0,76]). W przeglądzie Xing 2017 (w badaniu Bowsheer 1997) między AMI a placebo nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zapobieganiu neuralgii popółpaściowej (RR=0,69 [95% 0,35; 1,36]).

Bezpieczeństwo stosowania AMI oceniono w przeglądzie Riediger 2018. We włączonych badaniach wykazywano istotny statystycznie wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem oraz przerwania leczenia z powodu ZN w grupie AMI w porównaniu do PLC (Goldman 2010, Cardens 2002), cytalopramu (Bendtsen 1996) oraz do terapii manualnej kręgosłupa (Boline 1995). Metaanaliza badań wykazała, że amitryptylina powoduje prawie trzykrotny wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu do placebo (RR = 2,9 [95% CI: 0,67; 12,58]). Analiza porównawcza zdarzeń niepożądanych ogółem dla każdego z analizowanych leków względem placebo wykazała, że ryzyko związane z wystąpieniem ZN było największe podczas leczenia amitryptyliną, mitrazapiną i fluoksetyną.

W ocenie stosowania karbamazepiny w leczeniu bólu neuropatycznego w przeglądzie Aiyer 2017 wskazano na skuteczność CBZ w leczeniu bólu neuropatycznego, m.in. w redukcji średniego wyniku w skali VAS (Salinas 2012), łagodzeniu i opóźnieniu narastania bólu (Shaikh 2011, Lemos 2010, Harke 2001, Kiluk 1968, Rockliff 1966). W przeglądzie Yao 2017 (w badaniu Rizzo 1997) wykazano, że CBZ była skuteczna w leczeniu bolesnych parestezji w obszarze nerwu biodrowo-pachwinowego i wskazano na znaczącą ulgę od objawów. W przeglądzie Dosenovic 2017 w odniesieniu do neuralgii popółpaściowej (Collins 2000) nie wykazano przewagi w porównaniu antydepresantów z lekami przeciwdrgawkowymi (w tym CBZ), SSRI z lekami przeciwdrgawkowymi (w tym CBZ) oraz starszych antydepresantów vs. lekami przeciwdrgawkowymi (w tym CBZ). Profil bezpieczeństwa (działania niepożądane) określono jako podobny dla porównywanych technologii, a jako negatywny dla porównania antydepresanty vs. leki przeciwdrgawkowe (m.in. CBZ). Natomiast w ocenie nerwobólu nerwu trójdzielnego w większości włączonych badań wskazano na podobną skuteczność porównywanych technologii (Wang 2011, Zhang 2013, Liu 2010), tylko w jednym z badań skuteczność CBZ oceniono na pozytywną (Alves 2004).

W ocenie stosowania karbamazepiny w leczeniu neuralgii w przeglądzie Stefano 2018 wskazano na skuteczność CBZ w porównaniu z placebo w leczeniu klasycznej neuralgii nerwu trójdzielnego. NNT dla uzyskania ulgi w bólu wyniosła 1,7-1,8, NNH w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych wyniosła 3,4, a w odniesieniu do ciężkich ZN: 24 (powyższe wyniki demonstrowano również w przeglądzie Stefano 2017 – przyp. analityka Agencji). W badaniu Kilian 1968 u większości pacjentów (70%) wykazano całkowitą lub bardzo dobrą odpowiedź na leczenie po terapii maksymalną dawką dobową CBZ (w porównaniu do dawki minimalnej i do placebo). Podobnie w badaniu cross over (Nicol 1968) w grupie CBZ stwierdzono dobrą lub wspaniałą odpowiedź u większości pacjentów w porównaniu do placebo (odpowiednio 75% vs. 25%). Również w pozostałych badaniach (Rockliff 1966, Rasmusen 1970, Campbell 1966) wskazano na przewagę CBZ w porównaniu do placebo. W przeglądzie Stefano 2017 dla porównania karbamazepiny z okskarmazepiną (3 badania RCT) wykazano, że oba leki mają porównywalną skuteczność w redukcji ataków bólu, z zaznaczeniem większej tolerancji i mniejszego potencjału do interakcji międzylekowych dla okskarmazepiny. Jedno badanie cross-over karbamazepiny i lamotryginy wskazało na wyższy odsetek pacjentów leczonych CBZ w ocenie bólu wg VAS i VRS (90,5% i 62%). Jedno badanie RCT wskazało, na niższą skuteczność CBZ w stosunku do pimozydu (wskaźnik odpowiedzi wyniósł

odpowiednio 56% vs 100%). Wykazano większą skuteczność skojarzenia ropiwakainy z CBZ w porównaniu do monoterapii CBZ w jednym badaniu RCT. W przeglądzie Yuan 2016 metaanaliza wykazała, że zarówno terapia gabapentyną jak i CBZ mają terapeutyczny wpływ na neuralgię nerwu trójdzielnego, a wyniki skuteczności w przypadku obu terapii były podobne (OR=1,60 [95% CI: 1,18; 2,16], p=0,002; I²=0,6%). W ocenie satysfakcji z życia metaanaliza wyników wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść gabapentyny w porównaniu z CBZ (SMD=0,966 [95% CI: 0,58; 1,35], p<0,001; I²=0%). Metaanaliza wykazała, że w grupie gabapentyny było znamienne statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych niż w grupie karbamazepiny (OR=0,31 [95% CI: 0,24; 0,41], p<0,001).

Ograniczenia poszczególnych przeglądów wskazano w rozdziale 3.2. niniejszego opracowania przy opisie wyników. W większości przedstawionych przeglądów systematycznych wśród badań włączonych tylko pojedyncze publikacje dotyczyły amitryptyliny lub karbamazepiny, co również stanowi ograniczenie niniejszego opracowania. Ponadto, w większości przeglądów uwzględniano jedynie publikacje anglojęzyczne. W opracowaniu Aiyer 2017 wykonano przegląd tylko w jednej bazie informacji naukowej (PubMed).

W poprzednim opracowaniu Agencji (BOR.434.16.2016) dla amitryptyliny i karbamazepiny w bólu neuropatycznym odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oraz 8 przeglądów dotyczących terapii stosowanych w leczeniu różnego typu bólu neuropatycznego, w tym w przebiegu choroby Fabry'ego, u pacjentów z rdzeniowym bólem pourazowym, w neuralgii popółpaścowej, indukowanej chemioterapią, cukrzycowej i w bólu fantomowym po amputacji kończyny. W odniesieniu do amitryptyliny w jednym z przeglądów wskazano, że nie przedstawiono jednoznacznych dowodów potwierdzających jej skuteczność, natomiast jej stosowanie należy kontynuować z uwagi na wieloletnią praktykę w terapii bólu neuropatycznego. W odniesieniu do karbamazepiny wskazano m.in. na prawdopodobną jej skuteczność, natomiast zaznaczono, że nie odnaleziono długoterminowych badań wysokiej jakości tego potwierdzających. Dla diklofenaku w dyskopatii nie zidentyfikowano badań pierwotnych ani wtórnych oceniających jego efektywność kliniczną, natomiast włączono 3 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w leczeniu przewlekłego bólu lędźwiowo-krzyżowego. W jednym przeglądzie wykazano istotną statystycznie przewagę NLPZ vs placebo w ocenie poziomu natężenia bólu w VAS i w ocenie funkcjonowania pacjenta. Przy czym w porównaniu pomiędzy poszczególnymi NLPZ nie wykazano znamienych różnic w skuteczności (m.in. w porównaniu ibuprofen vs. diklofenak, diklofenak vs etorykoksyb). W dwóch przeglądach wskazano na brak istotnego wpływu NLPZ na redukcję nasilenia bólu czy ocenie nasilenia bólu (porównanie z placebo). Dla klodronianu disodowego w postępującym kostniejącym zapaleniu mięśni również nie odnaleziono badań pierwotnych ani opracowań wtórnych.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Aiyer 2017	Aiyer R, et al. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice, <i>Clin J Pain</i> . 2018 May;34(5):450-467.
Cooper 2017	Cooper TE, et al., Antidepressants for chronic non-cancer pain in children and adolescents (Review), <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2017 Aug 5;8:CD012535.
Dosenovic 2017	Dosenovic S, Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews. <i>Anesth Analg</i> . 2017 Aug;125(2):643-652.
Kane 2018	Kane CM, et al., Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis, <i>Palliat Med</i> . 2018 Jan;32(1):276-286.
Larsson 2017	Larsson IM, et al., The Post-mastectomy Pain Syndrome - A Systematic Review of the Treatment Modalities, <i>Breast J</i> . 2017 May;23(3):338-343.
Riediger 2018	Riediger C, et al., Adverse Effects of Antidepressants for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. 2017 <i>Front. Neurol</i> . 8:307.
Stefano 2017	Di Stefano G, Truini A, Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia, <i>Expert Rev Neurother</i> . 2017 Oct;17(10):1003-1011.
Stefano 2018	Di Stefano G, et al., Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia, <i>Drugs</i> . 2018 Sep;78(14):1433-1442.
Song 2018	Song D, et al., Efficacy of Pain Relief in Different Postherpetic Neuralgia Therapies: A Network Meta-Analysis, <i>Pain Physician</i> 2018; 21:19-32
Xing 2017	Xing XF, et al., The Effect of Early Use of Supplemental Therapy on Preventing Postherpetic Neuralgia: A Systematic Review and Meta-analysis, <i>Pain Physician</i> 2017; 20:471-486
Yao 2017	Yao C, et al., Treatments of traumatic neuropathic pain: a systematic review, <i>Oncotarget</i> . 2017 Apr 7;8(34):57670-57679.
Yuan 2016	Yuan M, et al., Efficacy and Safety of Gabapentin vs. Carbamazepine in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Meta-Analysis, <i>Pain Pract</i> . 2016 Nov;16(8):1083-1091.

Rekomendacje kliniczne

AGE 2017	Dieckmann G, et al., Neuropathic corneal pain: approaches for management, <i>Ophthalmology</i> . 2017 November; 124(11 Suppl): S34–S47
AHRQ/NGC 2017	Agency for Healthcare Research and Quality, National Guideline Clearinghouse, Chronic pain disorder medical treatment guideline. 2017
ASCO 2016	Paice JA, et al., Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, <i>J Clin Oncol</i> 34:3325-3345.
CanPainSCI WG 2016	Guy SD, et al., The CanPain SCI Clinical Practice Guidelines for Rehabilitation Management of Neuropathic Pain after Spinal Cord: Recommendations for treatment, <i>Spinal Cord</i> . 2016 Aug;54 Suppl 1:S14-23.
CPS 2017	Mu A, et al., Pharmacologic management of chronic neuropathic pain, <i>Can Fam Physician</i> . 2017 Nov; 63(11): 844–852.
DE 2017	Holbech JV, et al., Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process, <i>J Pain Res</i> . 2017 Jun 26;10:1467-1475.
EAN 2019	Bendtsen L, et al., European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia, <i>Eur J Neurol</i> . 2019 Jun;26(6):831-849.
ESMO 2018	Fallon M, Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, <i>Annals of Oncology</i> 29 (Supplement 4): iv166–iv191, 2018.
FHS 2017	Donnet A, et al. French guidelines for diagnosis and treatment of classical trigeminal neuralgia (French Headache Society and French Neurosurgical Society). <i>Revue neurologique</i> (2017).
GEF 2016	Pickering G, et al., An Algorithm for Neuropathic Pain Management in Older People, <i>Drugs Aging</i> . 2016 Aug;33(8):575-83.
ICC 2019	Kaplan FS, et al., The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. <i>Proc Intl Clin Council FOP</i> 1:1-111, 2019

LA 2017	Alvares YE, et al., Cancer pain management: recommendations from a Latin-American experts panel, <i>Future Oncol.</i> 2017 Nov;13(27):2455-2472.
NCCN 2019	Adult Cancer Pain, Clinical Practice Guidelines in Oncology, <i>J Natl Compr Canc Netw</i> 2019, ver 2.2019 – March 15, 2019
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Low back pain and sciatica in over 16s, 27.07.2017
NICE 2018	National Institute for Health and Care Excellence, Neuropathic Pain: The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults in Non-specialist Settings, 20.11.2013 (ostatnia aktualizacja: kwiecień 2018)
NWG 2016	van den Beuken-van Everdingen MH, et al., Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review, <i>Pain Pract.</i> 2017 Mar;17(3):409-419
PTBB 2017	Wordliczek J, et al., Farmakoterapia bólu u chorych na nowotwory – zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Anestezjologii i Intensywnej Terapii <i>Pol Przegl Chir.</i> 2018 Aug 31;90(4):55-84.
PTOK 2019	Leppert W, Wordliczek J et al. Recommendations for assessment and management of pain in cancer patients. <i>Oncol Clin Pract</i> 2018; 14: 1–14.
SA 2018	Patel S, Guidelines for the treatment of neuropathic pain in South Africa, <i>S Afr Pharm J</i> , 2018 Vol 85 No 2.
SPCG 2019	Scottish Palliative Care Guidelines – Neuropathic Pain, NHSScotland 2019 (https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/media/71314/2019-neuropathic-v20.pdf , ostatnia data dostępu: 29.05.2019)

Pozostałe publikacje

BOR.434.16.2016	Karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestrycyjnych Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego nr: BOR.434.16.2016, Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji, Data ukończenia: lipiec 2016
Obwieszczenie MZ – 30.04.2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r.
ORP 208/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 208/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amitriptylinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP 209/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 209/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną carbamazepinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP 210/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 210/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną diclofenacum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
ORP 211/2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 211/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną dinatrii clodronas, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianych wskazań

Tabela 8. Produkty lecznicze zawierające amitryptylinę, karbamazepinę i diklofenak [Obwieszczenie MZ – 30.04.2019]

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
amitryptylina								
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991049010	5,94	6,24	6,62	1,23	30%	5,76
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991048914	9,72	10,21	11,17	3,09	30%	9,01
karbamazepina								
Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909990043910	10,79	11,33	14,31	10,34	ryczałt	7,17
Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	05909991014117	10,26	10,77	13,75	10,34	ryczałt	6,61
Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	05909991030315	10,26	10,77	13,75	10,34	ryczałt	6,61
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	05909991014216	11,75	12,34	15,82	12,41	ryczałt	6,61
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	05909991014223	19,53	20,51	25,32	20,69	ryczałt	7,83
Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990244515	11,82	12,41	16,39	15,52	ryczałt	4,07
Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990244614	23,63	24,81	31,03	31,03	ryczałt	3,20
Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	05909990341917	6,48	6,80	9,21	8,22	ryczałt	4,19
Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	05909990341924	15,12	15,88	20,56	20,56	ryczałt	3,20

Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990120215	11,88	12,47	15,45	10,34	ryczałt	8,31
Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990120116	12,10	12,71	16,19	12,41	ryczałt	6,98
diklofenak								
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	20 szt.	05909997199627	11,83	12,42	16,16	15,32	50%	8,50
DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990752010	10,96	11,51	14,53	11,49	50%	8,79
Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	20 szt.	05909990487714	6,70	7,04	9,22	7,66	50%	5,39
Olfen 75 SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990974122	11,45	12,02	15,04	11,49	50%	9,30
Olfen Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	05909990457113	6,37	6,69	8,87	7,66	50%	5,04
Olfen Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990457120	16,96	17,81	22,67	22,67	50%	11,34
Olfen UNO, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990457137	22,68	23,81	31,35	31,35	50%	15,68

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
18	(tripta or tridep or trepiline or triptanol or triptizol or triptyl or triptyline or trynol or tryptanol or tryptizol or trytomer or uxen or vanatrip).af.	283
19	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	29846
20	exp neuralgia/	89594
21	exp neuropathic pain/	29537
22	"neuralgi*".af.	24902
23	neuralgia.af.	23905
24	"neuropathic pain*".af.	37971
25	(alveolar neuralgia or cardiac neuralgia or cervico occipital neuralgia or degenerative neuralgia or epileptiform neuralgia or hallucinatory neuralgia or idiopathic neuralgia or mammary neuralgia or mandibular joint neuralgia or nasociliary neuralgia or neuralgia facialis vera or neuralgia, rheumatic or neuralgic pain).af.	230
26	(neuralgy or occipital neuralgia or peripheral neuralgia or pharyngeal neuralgia or red neuralgia or reminiscent neuralgia or rheumatic neuralgia or segmental neuralgia or sphenopalatine neuralgia or stump neuralgia or supraorbital neuralgia or symptomatic neuralgia or trifacial neuralgia or vidian neuralgia or visceral neuralgia).af.	735
27	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	98555
28	19 and 27	4003
29	limit 28 to yr="2016 -Current"	498

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 11.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Amitriptyline] explode all trees	1155
#2	amitriptyline	2732
#3	amitriptylin*	2749
#4	amitriptiline	82
#5	amitriptilin*	141
#6	Laroxyl OR Amitriptylin Beta OR Endep OR Novoprotect OR Amitrip OR Lentizol OR Amitriptylin Desitin OR Desitin, Amitriptylin OR Anapsique OR Amitrol OR Tryptanol OR Tryptizol OR Elavil OR Amitriptyline Hydrochloride OR Saroten OR Syneudon OR Amitriptylin Neuraxpharm OR Amitriptylin-Neuraxpharm OR Amineurin OR Damilen OR Triptafen OR Sarotex OR Tryptine OR Domicol OR RPh, Amitriptylin OR Amitriptylin RPh OR Apo Amitriptyline OR Apo-Amitriptyline	208
#7	Amitriptylin Beta OR Amitriptylin Desitin OR Desitin, Amitriptylin OR Amitriptyline Hydrochloride OR Amitriptylin Neuraxpharm OR Amitriptylin-Neuraxpharm OR RPh, Amitriptylin OR Amitriptylin RPh OR Apo Amitriptyline OR Apo-Amitriptyline	173
#8	Amitriptylin Beta OR Amitriptylin Desitin OR Desitin, Amitriptylin OR Amitriptyline Hydrochloride OR Amitriptylin Neuraxpharm OR Amitriptylin-Neuraxpharm OR RPh, Amitriptylin OR Amitriptylin RPh OR Apo Amitriptyline OR Apo-Amitriptyline OR Laroxyl OR Endep OR Novoprotect OR Amitrip OR Lentizol OR Anapsique OR Amitrol OR Tryptanol OR Tryptizol OR Elavil OR Saroten OR Syneudon OR Amineurin OR Damilen OR Triptafen OR Sarotex OR Tryptine OR Domicol	208
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	2776
#10	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	1418
#11	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	1418
#12	OR Paroxysmal Nerve Pains OR Nerve Pains, Paroxysmal OR Nerve Pain OR Pain, Nerve OR Pains, Nerve OR Nerve Pains OR Supraorbital Neuralgia OR Supraorbital Neuralgias OR Neuralgia, Supraorbital OR Neuralgias, Supraorbital OR Ilioinguinal Neuralgia OR Neuralgias, Ilioinguinal OR Neuralgia, Ilioinguinal OR Ilioinguinal Neuralgias OR Iliohypogastric Nerve Neuralgias OR Neuralgias, Iliohypogastric Nerve OR Nerve Neuralgias, Iliohypogastric OR Neuralgia, Iliohypogastric Nerve OR Iliohypogastric Nerve Neuralgia OR Nerve Neuralgia, Iliohypogastric OR Atypical Neuralgia OR Neuralgias, Atypical OR Atypical Neuralgias OR Neuralgia, Atypical OR Perineal Neuralgia OR Perineal Neuralgias OR Neuralgia, Perineal OR Neuralgias, Perineal OR Stump Neuralgias OR Stump Neuralgia OR Neuralgias, Stump OR Neuralgia, Stump OR Pain, Neuropathic OR Neuropathic Pain OR Pains, Neuropathic OR Neuropathic Pains OR Neuralgias OR	15377

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
39	27 and 38	4499
40	limit 39 to yr="2016 -Current"	545

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 12.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	1418
#11	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	1418
#12	OR Paroxysmal Nerve Pains OR Nerve Pains, Paroxysmal OR Nerve Pain OR Pain, Nerve OR Pains, Nerve OR Nerve Pains OR Supraorbital Neuralgia OR Supraorbital Neuralgias OR Neuralgia, Supraorbital OR Neuralgias, Supraorbital OR Ilioinguinal Neuralgia OR Neuralgias, Ilioinguinal OR Neuralgia, Ilioinguinal OR Ilioinguinal Neuralgias OR Iliohypogastric Nerve Neuralgias OR Neuralgias, Iliohypogastric Nerve OR Nerve Neuralgias, Iliohypogastric OR Neuralgia, Iliohypogastric Nerve OR Iliohypogastric Nerve Neuralgia OR Nerve Neuralgia, Iliohypogastric OR Atypical Neuralgia OR Neuralgias, Atypical OR Atypical Neuralgias OR Neuralgia, Atypical OR Perineal Neuralgia OR Perineal Neuralgias OR Neuralgia, Perineal OR Neuralgias, Perineal OR Stump Neuralgias OR Stump Neuralgia OR Neuralgias, Stump OR Neuralgia, Stump OR Pain, Neuropathic OR Neuropathic Pain OR Pains, Neuropathic OR Neuropathic Pains OR Neuralgias OR Neurodynias OR Neurodynia OR Neuralgia, Vidian OR Neuralgias, Vidian OR Vidian Neuralgias OR Vidian Neuralgia	15377
#13	Neuropathic Pain	3392
#14	Neuropathic Pains	86
#15	neuralgia	2619
#16	neuralgi*	2660
#17	Paroxysmal Nerve Pain OR Nerve Pain, Paroxysmal OR Pain, Paroxysmal Nerve OR Pains, Paroxysmal Nerve OR Paroxysmal Nerve Pains OR Nerve Pains, Paroxysmal OR Iliohypogastric Nerve Neuralgias OR Neuralgias, Iliohypogastric Nerve OR Nerve Neuralgias, Iliohypogastric OR Neuralgia, Iliohypogastric Nerve OR Iliohypogastric Nerve Neuralgia OR Nerve Neuralgia, Iliohypogastric OR Nerve Pain OR Pain, Nerve OR Pains, Nerve OR Nerve Pains OR Supraorbital Neuralgia OR Supraorbital Neuralgias OR Neuralgia, Supraorbital OR Neuralgias, Supraorbital OR Ilioinguinal Neuralgia OR Neuralgias, Ilioinguinal OR Neuralgia, Ilioinguinal OR Ilioinguinal Neuralgias OR Atypical Neuralgia OR Neuralgias, Atypical OR Atypical Neuralgias OR Neuralgia, Atypical OR Perineal Neuralgia OR Perineal Neuralgias OR Neuralgia, Perineal OR Neuralgias, Perineal OR Stump Neuralgias OR Stump Neuralgia OR Neuralgias, Stump OR Neuralgia, Stump OR Pain, Neuropathic OR Neuropathic Pain OR Pains, Neuropathic OR Neuropathic Pains OR Neuralgia, Vidian OR Neuralgias, Vidian OR Vidian Neuralgias OR Vidian Neuralgia OR Neuralgias OR Neurodynias OR Neurodynia	15377
#20	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	800
#21	carbamazepine	2305
#22	carbamazepin*	2326
#23	Carbamazepine Hydrochloride OR Epitol OR Neurotol OR Tegretol OR Carbazepin OR Amizepine OR Carbamazepine L-Tartrate OR Carbamazepine Phosphate OR Carbamazepine Anhydrous OR Carbamazepine Dihydrate OR Carbamazepine Acetate OR Carbamazepine Sulfate OR Finlepsin	261
#24	#20 or #21 or #22 or #23	2341
#25	#18 and #24 with Cochrane Library publication date from May 2016 to Dec 2019	74

Diklofenak

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 12.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search (((((((((((("Intervertebral Disc"[Mesh]) OR (((((((Intervertebral Disk) OR Disc, Intervertebral) OR Discs, Intervertebral) OR Intervertebral Discs) OR Disk, (((((((Intervertebral) OR Disks, Intervertebral) OR Intervertebral Disks)) OR "Intervertebral Disc Degeneration"[Mesh]) OR (((((((((((((((((((((((((((((((((((Degeneration, Intervertebral Disc) OR Degenerations, Intervertebral Disc) OR Disc Degeneration, Intervertebral) OR Disc Degenerations, Intervertebral) OR Intervertebral Disc Degenerations) OR Intervertebral Disk Degeneration)	7

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	(((((Disc Displacement, Intervertebral) OR Disc Displacements, Intervertebral) OR Intervertebral Disc Displacements) OR Disk, Herniated) OR Disks, Herniated) OR Herniated Disks) OR Slipped Disk) OR Disk, Slipped) OR Disks, Slipped) OR Slipped Disks) OR Disk Prolapse) OR Disk Prolapses) OR Prolapse, Disk) OR Prolapses, Disk) OR Prolapsed Disc) OR Disc, Prolapsed) OR Discs, Prolapsed) OR Prolapsed Discs) OR Herniated Disc) OR Discs, Herniated) OR Herniated Discs) OR Disc, Herniated) OR Herniated Disk) OR Slipped Disc) OR Disc, Slipped) OR Discs, Slipped) OR Slipped Discs) OR Intervertebral Disk Displacement) OR Disk Displacement, Intervertebral) OR Disk Displacements, Intervertebral) OR Intervertebral Disk Displacements) OR Prolapsed Disk) OR Disk, Prolapsed) OR Disks, Prolapsed) OR Prolapsed Disks)) OR "Intervertebral disc disease" [Supplementary Concept] OR (((disc OR disc*)) AND displacement)) OR (((disc OR disc*)) AND ((Degradat* OR Degenera*))) OR discopathy) OR discopat*	
#16	Search discopat*	384
#15	Search discopathy	297
#14	Search (((disc OR disc*)) AND ((Degradat* OR Degenera*)))	18781
#13	Search (((disc OR disc*)) AND displacement	21013
#12	Search "Intervertebral disc disease" [Supplementary Concept]	739
#11	Search ((((((Disc Displacement, Intervertebral) OR Disc Displacements, Intervertebral) OR Intervertebral Disc Displacements) OR Disk, Herniated) OR Disks, Herniated) OR Herniated Disks) OR Slipped Disk) OR Disk, Slipped) OR Disks, Slipped) OR Slipped Disks) OR Disk Prolapse) OR Disk Prolapses) OR Prolapse, Disk) OR Prolapses, Disk) OR Prolapsed Disc) OR Disc, Prolapsed) OR Discs, Prolapsed) OR Prolapsed Discs) OR Herniated Disc) OR Discs, Herniated) OR Herniated Discs) OR Disc, Herniated) OR Herniated Disk) OR Slipped Disc) OR Disc, Slipped) OR Discs, Slipped) OR Slipped Discs) OR Intervertebral Disk Displacement) OR Disk Displacement, Intervertebral) OR Disk Displacements, Intervertebral) OR Intervertebral Disk Displacements) OR Prolapsed Disk) OR Disk, Prolapsed) OR Disks, Prolapsed) OR Prolapsed Disks	19774
#10	Search "Intervertebral Disc Displacement"[Mesh]	18034
#9	Search ((((((Degeneration, Intervertebral Disc) OR Degenerations, Intervertebral Disc) OR Disc Degeneration, Intervertebral) OR Disc Degenerations, Intervertebral) OR Intervertebral Disc Degenerations) OR Intervertebral Disk Degeneration) OR Degeneration, Intervertebral Disc) OR Degenerations, Intervertebral Disc) OR Disk Degeneration, Intervertebral) OR Disk Degenerations, Intervertebral) OR Intervertebral Disk Degenerations) OR Disk Degeneration) OR Degeneration, Disc) OR Degenerations, Disc) OR Disk Degenerations) OR Disk Degradation) OR Degradation, Disc) OR Degradations, Disc) OR Disk Degradations) OR Disc Degeneration) OR Degeneration, Disc) OR Degenerations, Disc) OR Disc Degenerations) OR Disc Degradation) OR Degradation, Disc) OR Degradations, Disc) OR Disc Degradations) OR Degenerative Intervertebral Discs) OR Degenerative Intervertebral Disc) OR Disc, Degenerative Intervertebral) OR Discs, Degenerative Intervertebral) OR Intervertebral Disc, Degenerative) OR Intervertebral Discs, Degenerative) OR Degenerative Intervertebral Disks) OR Degenerative Intervertebral Disc) OR Disk, Degenerative Intervertebral) OR Disks, Degenerative Intervertebral) OR Intervertebral Disc, Degenerative) OR Intervertebral Disks, Degenerative	13109
#8	Search "Intervertebral Disc Degeneration"[Mesh]	4321
#7	Search (((((Intervertebral Disc) OR Disc, Intervertebral) OR Discs, Intervertebral) OR Intervertebral Discs) OR Disk, Intervertebral) OR Disks, Intervertebral) OR Intervertebral Disks	34604
#6	Search "Intervertebral Disc"[Mesh]	13721
#5	Search (((("Diclofenac"[Mesh]) OR diclofenac) OR diclofena*) OR (((((((((((Diclophenac) OR Dicrofenac) OR Dichlofenal) OR Diclofenac Sodium) OR Sodium Diclofenac) OR Diclofenac, Sodium) OR Diclonate P) OR Feloran) OR Voltarol) OR Novapirina) OR Orthofen) OR Ortofen) OR Orthophen) OR SR-38) OR SR 38) OR SR38) OR Voltaren) OR Diclofenac Potassium) OR GP-45,840) OR GP 45,840) OR GP45,840)	12493
#4	Search (((((((((((Diclophenac) OR Dicrofenac) OR Dichlofenal) OR Diclofenac Sodium) OR Sodium Diclofenac) OR Diclofenac, Sodium) OR Diclonate P) OR Feloran) OR Voltarol) OR Novapirina) OR Orthofen) OR Ortofen) OR Orthophen) OR SR-38) OR SR 38) OR SR38) OR Voltaren) OR Diclofenac Potassium) OR GP-45,840) OR GP 45,840) OR GP45,840	12468
#3	Search diclofena*	12366
#2	Search diclofenac	12340
#1	Search "Diclofenac"[Mesh]	7461

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 15.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp diclofenac/	35747
2	diclofenac.af.	37403
3	"diclofena*".af.	37819
4	(abdiflam or abitren or acufam or akis or algipatch or algistick or algopain eze or algoplast or allvoran or almiral or almiral gel or almiral sr or alonpin or antalcalm or apo-diclofenac ec or arcanafenac or arthriften or artren or artrenac or artrites or artrites retard or assaren or athrofen).af.	244
5	(berafen gel or berifen or berifen gel or betaren or bolabomin or calozan or catanac or catas or cencenag or clo-far or clofec or clofen or clonac or clonaren or clonodifen or cordralan or curinflam or ddl plaster or declophen or decrol or deflam-k or deflamat or delphinac or denaclof or depain or depain plaster or diceus or dicipan or diclac or diclac duo or diclax).af.	321
6	(diclax sr or diclo or diclo basan or diclo divide or diclo divide long or diclo puren or diclo recip or diclobasan or diclobene or diclod or diclodent or diclodoc or diclodolor or diclofen or diclofen cremogel or diclofenac rekur or diclofenac resin or diclofenac resinate or diclofenac sodium or dicloflam or diclohexal or dicloin or diclomax or diclomol or diclon or diclopax or diclophenac sodium or diclopuren or dicloral or dicloran gel or diclorecep).af.	34349
7	(diclofen or diclofrem or diclosan sr or diclosian or diclotec or diclowal or dicsnal or difen or difena or difenac or difenol gel or difnal k or dioxaflex or dioxaflex retard or divoltar or dixol or dixol forte or doflastad or doflex or dolaren or dolflam-retard or dolo voltaren or doloflam or dolotren or dolotren gel or dolotren retard or doragon or dosanac or duravolten or dycon sr or dyloject).af.	177
8	(ecofenac or econac or efekton or efekton retard or eflagen or epifenac or eslofen or evadol or evinopon or feloran or fenac or fenadium or fenaspec or flameril or flexagen or flogofenac or flogosin d or flogozan or fortfen sr or freejex).af.	56
9	(glimbax or gp 45840 or grofenac).af.	7
10	(hizemin or imflac or inac gel or indicam or inflamac or inflanac or inforce or isv 205 or isv205).af.	99
11	(jonac gel or kadiflam or kinespir or klofen l or klotaren or kriplex or lesflam or leviogel or lifenac or lofenac or lotirac or magluphen or merflam or modifenac or monoflam or motifene or naboal or nac gel or naclof or nacoflar or nadifen or novapirina or novo-difenac or novolten).af.	39
12	(ofenac or oflen or oflen gel or oflen roll-on or oflen-75 sr or optanac or orthophen or osteoflam or painstop or panamor or pennsaid or profenac or relaxyl gel or remethan or remethan gel or revol emulgel or rowodina or rheufenac or rheumafen or rheumatac or rheumatac retard or rhewlin or rhewlin forte or rhewlin sr).af.	149
13	(rhumalgan or rolectin or sailib or savismin or sefnac or slofenac or sodium diclofenac or solaraze or sophenoderm or soproxen or spraymik or sr 318t or staren or sting gel or tabiflex or tigen plaster or toraren or traulen or tsudohmin or uniclinox or unihren or valentac or vartelon or vartelon gel).af.	7
14	(veral or voldal or voldic or voldic emulgel or volero or voffenac or volna-k or volsaid or volsaid retard or volta or voltadex emulgel or voltadvance or voltalen or voltalen emulgel or voltalgan or voltaren or voltaren acti-go or voltaren colirio or voltaren forte or voltaren gel or voltaren k migraine or voltaren ofta or voltaren oftalmico or voltaren ophtha).af.	5039
15	(voltaren ophtha or voltaren ophthalmic or voltaren retard or voltaren spe or voltaren sr or voltaren xr or voltarene or voltarenspe or voltarol or voltarol 50 or voltarol rapid or voltarol retard or voltine or voltral or voltrix or voren emulgel or votalen or votalen sr or voveran or voveran emulgel or vurdon or wergyl or xenid or yuren or zolterol or zolterol sr or zorvolex).af.	567
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	41555
17	exp intervertebral disk degeneration/	9916
18	(chondrosis,intervertebral or degeneration,intervertebral disk or discopathy or disk degeneration or diskopathy or intervertebral chondrosis or intervertebral disc degeneration or spondylochondrosis or spondylodiscitis or vertebral disk degeneration).af.	11802
19	discopathy.af.	413
20	"discopat*".af.	498
21	intervertebral disk degeneration.af.	9967
22	exp intervertebral disk disease/	30023
23	intervertebral disk disease.af.	1827
24	exp intervertebral disk hernia/	18073

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
25	(disc hernia or disc herniation or disc prolapse or discal hernia or discus hernia or disk hernia or disk hernia disease or disk herniation or disk prolapse or disk protrusion or disk, herniated or hernia disci or hernia nuclei pulposi or herniated disc or herniated disk or herniated intervertebral disc or herniated intervertebral disk or herniated nucleus pulposus or herniated vertebral disc or herniated vertebral disk or intervertebral disc displacement).af.	20228
26	(intervertebral disc hernia or intervertebral disc prolapse or intervertebral disc protrusion or intervertebral disc displacement or intervertebral disk herniation or intervertebral disk perforation or intervertebral disk prolapse or intervertebral disk protrusion or intervertebral disk rupture or intervertebral prolapse or intervertebral disk hernia or nucleus pulposus hernia or rupture, intervertebral disk or slipped disc or slipped disk or slipped intervertebral disc or slipped vertebral disc or spinal disc prolapse or spinal disk disease or spinal disk hernia or thoracic disk hernia or thoracic spine disk hernia or vertebral disc hernia or vertebral disk hernia).af.	777
27	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	33176
28	disc.af.	75551
29	disk.af.	90059
30	28 or 29	129244
31	degeneration.af.	221754
32	displacement.af.	84913
33	31 or 32	305608
34	30 and 33	20075
35	27 or 34	40420
36	16 and 35	147
37	limit 36 to yr="2016 -Current"	27

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 15.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	diclofenac	4956
#2	diclofena*	4976
#3	MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1812
#4	Orthofen OR Ortofen OR Orthophen OR SR-38 OR SR 38 OR SR38 OR Diclonate P OR Voltarol OR Diclofenac, Sodium OR Diclofenac Sodium OR Sodium Diclofenac OR GP45,840 OR GP 45,840 OR GP-45,840 OR Feloran OR Diclofenac OR Dichlofenal OR Diclophenac OR Voltaren OR Novapirina OR Diclofenac Potassium	37162
#5	#1 or #2 or #3 or #4	40235
#6	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc] explode all trees	275
#7	Disk, Intervertebral OR Disks, Intervertebral OR Intervertebral Disks OR Disc, Intervertebral OR Discs, Intervertebral OR Intervertebral Discs OR Intervertebral Disk	2472
#8	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc Degeneration] explode all trees	299
#9	Intervertebral Disc Degenerations OR Degenerations, Intervertebral Disc OR Degeneration, Intervertebral Disc OR Degenerative Intervertebral Disc OR Intervertebral Disc, Degenerative OR Intervertebral Discs, Degenerative OR Degenerative Intervertebral Discs OR Intervertebral Disc Displacements OR Disk Degenerations, Intervertebral OR Disc Degeneration, Intervertebral OR Degeneration, Intervertebral Disk OR Intervertebral Disk Degeneration OR Intervertebral Disk Degenerations OR Intervertebral Disc Degenerations OR Degenerations, Intervertebral Disc OR Disk Degeneration, Intervertebral OR Disc Degenerations, Intervertebral OR Degeneration, Intervertebral Disc OR Degenerations, Intervertebral Disk OR Degenerative Intervertebral Disc OR Discs, Degenerative Intervertebral OR Degenerative Intervertebral Disk OR Degenerative Intervertebral Disks OR Intervertebral Disc, Degenerative OR Disks, Degenerative Intervertebral OR Disk, Degenerative Intervertebral OR Intervertebral Disk, Degenerative OR Intervertebral Discs, Degenerative OR Intervertebral Disks, Degenerative OR Degenerative Intervertebral Discs OR Disc, Degenerative Intervertebral OR Disc Degenerations OR Disc Degeneration OR Disk Degradation OR Degradations, Disc OR Degeneration, Disc OR Degeneration, Disk OR Degradation, Disk OR Disk Degradations OR Disc Degeneration OR Disc Degradation OR Degradation, Disc OR Degradations, Disk OR Degenerations, Disk OR Degenerations, Disc OR Disc Degradations OR Disk Degenerations	1249

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#10	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc Displacement] explode all trees	785
#11	Intervertebral Disk Displacements OR Disc Displacement, Intervertebral OR Disc Displacements, Intervertebral OR Disk Displacement, Intervertebral OR Intervertebral Disk Displacement OR Disk Displacements, Intervertebral OR Intervertebral Disc Displacements OR Disk, Prolapsed OR Prolapses, Disk OR Discs, Prolapsed OR Prolapse, Disk OR Discs, Herniated OR Disk, Slipped OR Disks, Herniated OR Herniated Disks OR Prolapsed Disks OR Disc, Prolapsed OR Disks, Slipped OR Slipped Disc OR Disk, Herniated OR Disc, Herniated OR Slipped Disks OR Herniated Discs OR Herniated Disk OR Prolapsed Disc OR Prolapsed Disk OR Slipped Disk OR Discs, Slipped OR Disks, Prolapsed OR Disk Prolapses OR Disc, Slipped OR Disk Prolapse OR Slipped Discs OR Herniated Disc OR Prolapsed Discs	1342
#12	discopathy	70
#13	discopat*	76
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	3089
#15	#5 and #14 with Cochrane Library publication date from May 2016 to Dec 2019	43

Klodronian disodowy

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search (((((((("Clodronic Acid"[Mesh]) OR clodronate disodium) OR ((clodronate) AND disodium)) OR clodronic acid) OR ((clodronic) AND acid)) OR (((((((((((((((Acid, clodronic) OR dichloromethane diphosphonate) OR diphosphonate, dichloromethane) OR dichloromethylene bisphosphonate) OR dichloromethane/diphosphonic acid) OR acid, dichloromethane/diphosphonic) OR dichloromethylene biphosphonate) OR biphosphonate, dichloromethylene) OR dichloromethylene diphosphonate) OR diphosphonate, dichloromethylene) OR Cl2MDP) OR dichloromethanediphosphonate) OR clodronate) OR clodronate disodium) OR disodium, clodronate) OR clodronate sodium) OR sodium, clodronate) OR bonafos))) AND (((("Myositis Ossificans"[Mesh]) OR ((fibrodysplasia ossificans progressiva OR progressive myositis ossificans OR progressive ossifying myositis OR myositis ossificans progressiva OR FOP))) OR (((((myositis) OR myositi*)) AND ((ossificans) OR ossifican*))) OR ((myositis) AND ossificans))) Filters: Publication date from 2016/05/28	0
#12	Search (((((((("Clodronic Acid"[Mesh]) OR clodronate disodium) OR ((clodronate) AND disodium)) OR clodronic acid) OR ((clodronic) AND acid)) OR (((((((((((((((Acid, Clodronic) OR Dichloromethane Diphosphonate) OR Diphosphonate, Dichloromethane) OR Dichloromethylenebisphosphonate) OR Dichloromethanediphosphonic Acid) OR Acid, Dichloromethanediphosphonic) OR Dichloromethylene Biphosphonate) OR Biphosphonate, Dichloromethylene) OR Dichloromethylene Diphosphonate) OR Diphosphonate, Dichloromethylene) OR Cl2MDP) OR Dichloromethanediphosphonate) OR Clodronate) OR Clodronate Disodium) OR Disodium, Clodronate) OR Clodronate Sodium) OR Sodium, Clodronate) OR Bonefos))) AND (((("Myositis Ossificans"[Mesh]) OR ((Fibrodysplasia Ossificans Progressiva or Progressive Myositis Ossificans or Progressive Ossifying Myositis or Myositis Ossificans Progressiva OR FOP))) OR (((((Myositis) OR myositi*)) AND ((Ossificans) OR ossifican*))) OR ((Myositis) AND Ossificans)))	3
#11	Search ((("Myositis Ossificans"[Mesh]) OR ((Fibrodysplasia Ossificans Progressiva or Progressive Myositis Ossificans or Progressive Ossifying Myositis or Myositis Ossificans Progressiva OR FOP))) OR (((((Myositis) OR myositi*)) AND ((Ossificans) OR ossifican*))) OR ((Myositis) AND Ossificans))	3586
#10	Search (((((Myositis) OR myositi*)) AND ((Ossificans) OR ossifican*))) OR ((Myositis) AND Ossificans)	2327
#9	Search (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva or Progressive Myositis Ossificans or Progressive Ossifying Myositis or Myositis Ossificans Progressiva OR FOP)	3584
#8	Search "Myositis Ossificans"[Mesh]	1887
#7	Search (((((((("Clodronic Acid"[Mesh]) OR clodronate disodium) OR ((clodronate) AND disodium)) OR clodronic acid) OR ((clodronic) AND acid)) OR (((((((((((((((Acid, Clodronic) OR Dichloromethane Diphosphonate) OR Diphosphonate, Dichloromethane) OR Dichloromethylenebisphosphonate) OR Dichloromethanediphosphonic Acid) OR Acid, Dichloromethanediphosphonic) OR Dichloromethylene Biphosphonate) OR Biphosphonate, Dichloromethylene) OR Dichloromethylene Diphosphonate) OR Diphosphonate, Dichloromethylene) OR Cl2MDP) OR Dichloromethanediphosphonate) OR Clodronate) OR Clodronate Disodium) OR Disodium, Clodronate) OR Clodronate Sodium) OR Sodium, Clodronate) OR Bonefos)	2679
#6	Search (((((((((((((((Acid, Clodronic) OR Dichloromethane Diphosphonate) OR Diphosphonate, Dichloromethane) OR Dichloromethylenebisphosphonate) OR Dichloromethanediphosphonic Acid) OR Acid, Dichloromethanediphosphonic) OR Dichloromethylene Biphosphonate) OR Biphosphonate, Dichloromethylene) OR Dichloromethylene Diphosphonate) OR Diphosphonate, Dichloromethylene) OR	2679

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	Cl2MDP) OR Dichloromethanediphosphonate) OR Clodronate) OR Clodronate Disodium) OR Disodium, Clodronate) OR Clodronate Sodium) OR Sodium, Clodronate) OR Bonefos	
#5	Search (clodronic) AND acid	1602
#4	Search clodronic acid	1602
#3	Search (clodronate) AND disodium	86
#2	Search clodronate disodium	1616
#1	Search "Clodronic Acid"[Mesh]	1586

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp clodronic acid/	5944
2	clodronate disodium.af.	30
3	(clodronate and disodium).af.	93
4	clodronic acid.af.	5951
5	(clodronic and acid).af.	5952
6	("bm 06011" or bm 6011 or bm06011 or bm6011 or bonefos or chlodronate sodium or clasteon or clastoban or clodron or clodronate or clodronate disodium or clodronato or clody or dichloromethanediphosphonate or dichloromethanediphosphonate disodium or dichloromethanediphosphonic acid or dichloromethylbisphosphonate or dichloromethylene bisphosphonate or dichloromethylene diphosphonate or dichloromethylene diphosphonic acid or dichloromethylenebisphosphonate).af.	6307
7	(dichloromethylenebisphosphonic acid or dichloromethylenediphosphonate or dichloromethylenediphosphonate disodium or dichloromethylenediphosphonic acid or dichloromethylenephosphonate or difosfonal or disodium clodronate or disodium dichloromethane diphosphonate or disodium dichloromethylenediphosphonate or disodium dichloromethylidenediphosphonate or lodronat or lodronate or liron or lytos or mebonat or moticloclod or neogrand or niklod or ossiten or ostac or osteonorm or sindronat or traxovical).af.	291
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	6368
9	exp ossifying myositis/	1947
10	Myositis Ossificans.af.	982
11	(Myositis and Ossificans).af.	1590
12	(Myositis or myositi*).af.	19526
13	(Ossificans or ossifican*).af.	2013
14	12 and 13	1595
15	(fibrodysplasia ossificans or hyperplasia,progressive facial or muscle,ossifying myositis or myopathy,osteoplastic or myositis calcificans or myositis ossificans or myositis ossificans progressiva or myositis,progressive ossifying or neurogenic fibrodysplasia,ossifying or neurogenic ossifying fibrodysplasia or neurogenic ossifying myositis or neurogenic osteoarthropathy or neurogenic paraosteoarthropathy or ossifying fibrodysplasia or ossifying fibrodysplasia,neurogenic or ossifying myositis,progressive or osteoplastic myopathy or para osteoarthropathy,neurogenic or progressive myositis ossificans or progressive ossifying myositis).af.	1740
16	9 or 10 or 14 or 15	2308
17	8 and 16	13
18	limit 17 to yr="2016 -Current"	<u>0</u>

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 25.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Clodronic Acid] explode all trees	181

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#2	clodronate disodium	21
#3	clodronate and disodium	21
#4	clodronic acid	238
#5	clodronic and acid	238
#6	Clodronate OR Clodronate Disodium OR Sodium, Clodronate OR Disodium, Clodronate OR Clodronate Sodium OR Diphosphonate, Dichloromethylene OR Dichloromethylene Biphosphonate OR Cl2MDP OR Dichloromethylenebisphosphonate OR Dichloromethane Diphosphonate OR Acid, Dichloromethanediphosphonic OR Diphosphonate, Dichloromethane OR Dichloromethylene Diphosphonate OR Dichloromethanediphosphonic Acid OR Biphosphonate, Dichloromethylene OR Dichloromethanediphosphonate OR Acid, Clodronic OR Bonefos OR Clodronate OR Cl2MDP OR Dichloromethylenebisphosphonate OR Dichloromethanediphosphonate	410
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	410
#8	MeSH descriptor: [Myositis Ossificans] explode all trees	3
#9	Myositis and Ossificans	14
#10	Myositis Ossificans	14
#11	Myositis or myositi*	521
#12	Ossificans or ossifican*	19
#13	#11 and #12	14
#14	Fibrodysplasia Ossificans Progressiva OR Myositis Ossificans Progressiva OR Progressive Ossifying Myositis OR Progressive Myositis Ossificans OR Ossificans, Polymyositis OR Polymyositis Ossificans OR Idiopathic Polymyositis OR Polymyositis, Idiopathic OR Idiopathic Polymyositides OR Polymyositides, Idiopathic OR Myositis, Multiple OR Myositides, Multiple OR Multiple Myositis OR Polymyositides OR Idiopathic Inflammatory Myopathy OR Myopathies, Idiopathic Inflammatory OR Idiopathic Inflammatory Myopathies OR Inflammatory Myopathies, Idiopathic OR Inflammatory Myopathy, Idiopathic OR Myopathy, Idiopathic Inflammatory OR Idiopathic Inflammatory Myositis OR Inflammatory Muscle Diseases OR Inflammatory Muscle Disease OR Muscle Diseases, Inflammatory OR Muscle Disease, Inflammatory OR Myositis, Proliferative OR Proliferative Myositis OR Proliferative Myositides OR Myositides, Proliferative OR Focal Myositis OR Myositides, Focal OR Myositis, Focal OR Focal Myositides OR Infectious Myositides OR Myositis, Infectious OR Infectious Myositis OR Myositides, Infectious OR Myopathies, Inflammatory OR Inflammatory Myopathy OR Myopathy, Inflammatory OR Inflammatory Myopathies OR Myositides OR Disease Models, Autoimmune, Nervous System OR Autoimmune Disease Models, Nervous System OR Nervous System Autoimmune Disease Models OR Myositis, Autoimmune Experimental OR Autoimmune Myositis, Experimental OR Experimental Autoimmune Myositis OR Autoimmune Experimental Myositis OR Myositis, Experimental Autoimmune OR Experimental Myositis, Autoimmune OR Myopathy, Inclusion Body, Sporadic OR Myositis, Inclusion Body, Sporadic OR Inclusion Body Myositis, Sporadic OR Inclusion Body Myopathy, Sporadic OR Sporadic Inclusion Body Myositis OR Myositides, Inclusion Body OR Inclusion Body Myositides OR Inclusion Body Myositis	2189
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #13 OR #14	2195
#16	#7 AND #15	6
#17	#7 AND #15 with Cochrane Library publication date from May 2016 to Dec 2019	<u>1</u>