



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

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

Data ukończenia: lipiec 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FOP	Postępujące kostniejące zapalenie mięśni (fibrodysplazja)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. defined daily dose)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne, niesterydowe leki przeciwzapalne
NT	Neuralgia nerwu trójdzielnego
SNRI	Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. standardized mean difference)
SSRI	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLPD	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WMD	średnia ważona różnic (ang. weighted mean difference)

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Technologia oceniania	8
2.1.1. Informacje podstawowe	8
2.1.2. Wskazania zarejestrowane	9
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
2.2. Problem zdrowotny	13
2.2.1. Neuralgie, ból neuropatyczny	13
2.2.2. Dyskopatie	15
2.2.3. Postępujące kostniejące zapalenie mięśni	16
2.3. Technologie alternatywne	17
2.4. Opinie eksperckie	17
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
2.5.1. Neuralgia, ból neuropatyczny	22
2.5.2. Dyskopatie	27
2.5.3. Postępujące kostniejące zapalenie mięśni	28
3. Analiza kliniczna	28
3.1. Metodologia analizy klinicznej	28
3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	30
3.2.1. Neuralgia, ból neuropatyczny – amitryptylina, karbamazepina	30
3.2.2. Dyskopatie - diklofenak	39
3.2.3. Postępujące kostniejące zapalenie mięśni – klodronian disodowy	41
3.2.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa	41
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	45
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	49
5. Kluczowe informacje i wnioski	50
6. Źródła	55
7. Załączniki	57
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	57
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	64
7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji	67
7.4. Opisy i serie przypadków	67
7.5. Dane NFZ w zakresie finansowania technologii zawierających oceniane substancje czynne wg kodu EAN ze środków publicznych w Polsce	67

1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-04-01
PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancję czynną: amitryptylina, karbamazepina, diklofenak, klodronian disodowy:

Substancja czynna	Wskazania oceniane
Amitriptylinum	Neuralgie, Ból neuropatyczny
Carbamazepinum	Neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL, Ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL
Dinatrii clodronas	Postępujące kostniejące zapalenie mięśni
Diclofenacum	Dyskopatie

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancje czynne amitriptylinę, karbamazepinę, diklofenak, klodronian disodowy, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku,	Zawartość opakowania	Kod EAN
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powl., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	5909991048914
	Amitriptylinum VP, tabl. powl., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	5909991049010
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909990043910
	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909991014117
	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	5909991030315
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	5909991014216
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	5909991014223
	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515
	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244614
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924
	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990120215
	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990120116
	Diclofenacum	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	5 amp.po 3 ml
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml		10 amp.po 3 ml	5909990753024
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg		20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957811
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg		10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990957828
Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg		20 tabl.	5909997199627
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg		20 szt. (2 blist.po 10 szt.)	5909990957712
Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg		10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990957729
DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg		30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990752010
Dicloabak, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml		10 ml (but.)	5909990074044
Difadol 0,1%, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml		5 ml (but.)	5909991026516
Majamil prolongatum, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg		20 szt.	5909990033614
Naclof, krople do oczu, roztwór, 1 mg/ml		5 ml (but.)	5909990145317
Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml		5 amp.po 3 ml	5909990241910
Naklofen Duo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg		20 szt.	5909990487714
Olfen 75 SR, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg		30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990974122
Olfen Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg		30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909990457120
Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg		10 szt. (1 blist.po 10 szt.)	5909990457113
Dinatrii clodronas		Bonefos, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)
	Bonefos, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990029822
	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	100 szt. (10 blist.po 10 szt.)	5909990421879
	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg	120 szt. (12 blist.po 10 szt.)	5909990953530

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Subst. Czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Podmiot odpowiedzialny
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP	ICN Polfa Rzeszów S.A.
Carbamazepinum	Amizepin	Zakłady farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska wytwórcy
	Finlepsin	TEVA Pharmaceuticals Polska SP. z o. o.
	Finlepsin retard	TEVA Pharmaceuticals Polska SP. z o. o.
	Neurotop retard	G.L. Pharma GmbH
	Tegretol	Novartis Pharma GmbH,
	Tegretol CR	
Diclofenak	Diclac	Sandoz GmbH
	Diclac Duo	Sandoz GmbH
	Majamil prolongatum	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.
	Naklofen Duo	Krka, d.d., Novo mesto
	Olfen 75 SR, Olfen Uno, Dicloratio UNO	Mepha Lda.
Dinatrii clodronas	Bonafos	Bayer Pharma AG
	Sindronat	Actavis Group PTC

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: amitryptylina, karbamazepina, diklofenak, klodronian disodowy w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- amitryptylina: neuralgie; ból neuropatyczny
- karbamazepina: neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL
- diklofenak: postępujące kostniejące zapalenie mięśni
- klodronian disodowy: dyskopatie

Dodatkowe informacje:

Amitryptylina, karbamazepina, klodronian disodowy oraz diklofenak w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji: Karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Raport Nr: AOTM-RK-434-23/2013. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższego raportu.

Wystąpiono z prośbą do ekspertów klinicznych, w tym konsultantów krajowych, o wydanie stanowiska w przedmiotowej sprawie. Otrzymano 4 stanowiska eksperckie.

Ponadto wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących kosztów raportowanych do NFZ w przypadku zastosowania ocenianych leków we wskazaniach pozarejestacyjnych. Pismem znak DGL.036.50.2016. W.15562.WIK z dnia 10 czerwca 2016 r. otrzymano odpowiedź wraz z zestawieniem danych.

2.1. Technologia oceniania

2.1.1. Informacje podstawowe

Amitryptylina

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego monoamin;

Kod ATC: N 06 AA 09

Dokładny mechanizm działania przeciwdepresyjnego amitryptyliny jest nieznany. Związany jest on prawdopodobnie z nasileniem transmisji synaptycznej w obrębie neuronów adrenergicznych i serotonergicznym mózgu w wyniku zahamowania wchłaniania zwrotnego oraz inaktywacji noradrenaliny i serotoniny w zakończeniach tych neuronów, co prowadzi do zwiększenia stężenia tych neuroprzekazników

w przestrzeni międzysynaptycznej. Działanie uspokajające amitryptyliny wynika prawdopodobnie z jej właściwości przeciwhistaminowych.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 75 mg.

Karbamazepina

Grupa farmakoterapeutyczna: Ośrodkowy układ nerwowy, leki przeciwdrgawkowe, pochodne karboksamidu, karbamazepina

Kod ATC: N03AF01

Obecnie uważa się, że mechanizm przeciwpadaczkowego działania karbamazepiny polega na hamowaniu zależnych od potencjału kanałów sodowych. Karbamazepina wiąże się z tymi kanałami, utrzymując je w stanie nieczynnym. W związku z tym zmniejsza się pobudliwość komórek i częstotliwość seryjnych wyładowań potencjału czynnościowego w odpowiedzi na powtarzające się pobudzenia. W ognisku padaczkowym zanikają napadowe stany depolaryzacji. Działanie to występuje po dawkach terapeutycznych karbamazepiny. Karbamazepina nie działa na receptor benzodiazepinowy, receptory adenyzykowe oraz na receptory adrenergiczne α_2 . Nie działa również na receptory GABAergiczne i receptory dla aminokwasów pobudzających. Dawkowanie: 100–400 mg / doba

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 1 g.

Diklofenak

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne; pochodne kwasu octowego

Kod ATC: M01AB05

Diklofenak sodowy jest inhibitorem syntetazy prostaglandynowej. Jest to pochodna kwasu fenyllooctowego o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Hamowanie biosyntezy prostaglandyn uważane jest za podstawę mechanizmu działania. Prostaglandyny odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie procesu zapalnego, bólu i gorączki. W chorobach reumatycznych właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe diklofenaku sodowego powodują istotne złagodzenie objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak ból spoczynkowy, ból podczas ruchu, sztywność poranna i obrzęk stawów, a także poprawę sprawności fizycznej. W pourazowych i pooperacyjnych stanach zapalnych diklofenak sodowy szybko łagodzi zarówno ból spoczynkowy, jak i ból podczas ruchu oraz zmniejsza stan zapalny i obrzęk. Badania kliniczne wykazały również, że diklofenak sodowy stosowany w bolesnym miesiączkowaniu łagodzi ból i zmniejsza intensywność krwawienia.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 0,1 g.

Klodronian disodowy

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach układu kostnego; Leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; Bisfosfoniany; Kwas klodronowy

Kod ATC: M05B A02

Chemicznie klodronian jest bisfosfonianem, analogiem naturalnych pirofosforanów. Bisfosfoniany wykazują duże powinowactwo do tkanek zmineralizowanych, takich jak kości. W warunkach in vitro hamują precypitację fosforanu wapnia, blokują jego przekształcenie do hydroksyapatytów, opóźniają agregację kryształków apatytów i spowalniają ich rozpuszczanie. Główny mechanizm działania klodronianu polega na hamowaniu resorpcji kości poprzez wpływ na osteoklasty. Klodronian hamuje resorpcję kości o różnej etiologii. U młodych szczurów po stosowaniu dużych dawek, hamowanie resorpcji powoduje poszerzenie przynasad kości długich.

Wielkość DDD określona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) wynosi 1,6 g.

2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Tabela 1. Zestawienie wskazań rejestracyjnych dla refundowanych produktów leczniczych zawierających substancje czynną amitryptylina*

Produkt leczniczy	Zakres wskazań rejestracyjnych
Amitriptylinum VP, tabletki powlekane (25 mg, 10 mg)	Leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia.

Produkt leczniczy	Zakres wskazań rejestracyjnych
-------------------	--------------------------------

*produkty zawierające substancję czynną amitryptylina, dostępne w aptece na receptę – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Tabela 2. Zestawienie wskazań rejestracyjnych dla refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną karbamazepina*.

Produkt leczniczy	Zakres wskazań rejestracyjnych
Amizepin, 200 mg, tabletki	<p>Padaczka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - napady częściowe złożone (psychoruchowe, skroniowe); - napady uogólnione toniczno-kloniczne (grand mal); - napady mieszane (włącznie z wymienionymi powyżej lub inne napady częściowe lub uogólnione). <p>Neuralgia nerwu trójdzielnego. Karbamazepina wskazana jest w leczeniu bólu związanego z typową neuralgią nerwu trójdzielnego. Jest również skuteczna w neuralgii nerwu językowo-gardłowego. Produktu nie należy stosować do zwalczania innych rodzajów bólu.</p> <p>Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie produktami litu.</p>
Finlepsin, 200 mg, tabletki	<p>Padaczka: napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione toniczno-kloniczne</p> <ul style="list-style-type: none"> - kloniczne (szczególnie wtórnie uogólnione), występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych; - idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego; - idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego; - ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej; - nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego; - zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym w warunkach szpitalnych
Finlepsin retard (200 mg, 400 mg)	<p>Padaczka: napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione toniczno-kloniczne (szczególnie wtórnie uogólnione), występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych;</p> <ul style="list-style-type: none"> - idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego; - idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego; - ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej; - nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego; - profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów nie reagujących na leczenie litem; - zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym w warunkach szpitalnych
Neurotop retard (300 mg, 600 mg)	<p>Padaczka</p> <ul style="list-style-type: none"> - napady częściowe złożone lub proste - napady uogólnione toniczno-kloniczne; mieszane postaci napadów <p>Zespoły maniakalne oraz zapobieganie zaburzeniom maniakalno-depresyjnym (dwubiegunowym).</p> <p>Akoholowy zespół abstynencyjny.</p> <p>Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego.</p> <p>Karbamazepina jest zazwyczaj nieskuteczna w napadach z utratą świadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych</p>
Tegretol (zawiesina doustna)	<p>Padaczka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - napady częściowe złożone lub proste. - napady uogólnione toniczno-kloniczne. Mieszane postaci napadów. <p>Tegretol można stosować zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym.</p> <p>Tegretol jest zazwyczaj nieskuteczny w napadach nieświadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych</p> <p>Zespół maniakalny oraz zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (psychozy maniakalno-depresyjnej).</p> <p>Akoholowy zespół abstynencyjny.</p> <p>Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego (zarówno postaci typowe jak i nietypowe). Idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego</p>
Tegretol CR (200 mg, 400 mg)	<p>Padaczka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - napady częściowe złożone lub proste, - napady uogólnione toniczno-kloniczne. Mieszane postaci napadów <p>Zespół maniakalny oraz zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (psychozy maniakalno-depresyjnej).</p> <p>Akoholowy zespół abstynencyjny.</p> <p>Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego (zarówno postaci typowe jak i nietypowe). Idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego.</p>

*produkty zawierające substancję czynną karbamazepina, dostępne w aptece na receptę – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia

Produkt leczniczy	Zakres wskazań rejestracyjnych
z dnia 25 kwietnia 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych	

Tabela 3. Zestawienie wskazań rejestracyjnych dla refundowanych produktów leczniczych zawierających substancję czynną diklofenak*.

Produkt leczniczy	Zakres wskazań rejestracyjnych
Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml	Leczenie objawowe ostrego bólu w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> - reumatoidalnego zapalenia stawów; - zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; - zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych; - choroby zwyrodnieniowej stawów, - zapalenia kości i stawów; - zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa; - dny moczanowej; - pourazowych bólów stawowych lub mięśniowych; - bólów pooperacyjnych związanych ze stanem zapalnym i obrzękiem; - stanów zapalnych mięśni, ścięgien i więzadeł; - reumatyzmu pozastawowego; - zapalenia okołostawowego
Diclac 150 Duo, 150 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> - reumatoidalnego zapalenia stawów, - choroby zwyrodnieniowej stawów, - zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, □ - bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), - bolesnego miesiączkowania.
DicloDuo, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 75 mg	Leczenie objawowe: <ul style="list-style-type: none"> - zapalnych postaci chorób reumatycznych (np. reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowe stawów). - reumatycznych i pourazowych stanów zapalnych ścięgien, więzadeł i tkanek miękkich okołostawowych. Przeciwbólowo: <ul style="list-style-type: none"> - po zabiegach chirurgicznych, - w bolesnym miesiączkowaniu.
Naklofen Duo, 75 mg, kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu	Leczenie: <ul style="list-style-type: none"> - zapalnych lub zwyrodnieniowych postaci chorób reumatycznych: reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatyzmu pozastawowego (między innymi zapalenia ścięgien, więzadeł, kaletek maziowych, tkanek miękkich okołostawowych); - bólów spowodowanych pourazowymi i pooperacyjnymi stanami zapalnymi np.: po zabiegach chirurgicznych lub ortopedycznych; - stanów bólowych w pierwotnym bolesnym miesiączkowaniu
Naklofen, 25 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań	Leczenie zapalnych lub zwyrodnieniowych postaci choroby reumatycznej: <ul style="list-style-type: none"> - reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, - choroba zwyrodnieniowa stawów, - reumatyzm pozastawowy
Majamil prolongatum, 100 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu	Diklofenak jest stosowany jako lek przeciwzapalny i przeciwbólowy w leczeniu następujących ostrych i przewlekłych stanów chorobowych: <ul style="list-style-type: none"> - reumatoidalne zapalenie stawów, - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, - choroba zwyrodnieniowa stawów, - zespoły bólowe tkanek miękkich (zapalenie mięśni, więzadeł, powięzi, kaletek maziowych, pochewek ścięgnistych).
Olfen 75 SR, 75 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu	Leczenie: <ul style="list-style-type: none"> zapalnych lub zwyrodnieniowych postaci choroby reumatycznej: reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zapalenia kości i stawów, zapalenia stawów kręgosłupa, zespołów bólowych związanych ze zmianami w kręgosłupie, reumatyzmu pozastawowego.
Olfen UNO, 150 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu; Olfen Uno,	Objawowe leczenie: <ul style="list-style-type: none"> - reumatoidalnego zapalenia stawów, - choroby zwyrodnieniowej stawów,

Produkt leczniczy	Zakres wskazań rejestracyjnych
Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	- zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (choroba Bechterewa), - zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa, - reumatyzmu pozastawowego (zapalenie mięśni, więzadeł, powięzi, kaletek, ścięgien, pochewek ścięgnistych), - bólów po urazach i po zabiegach chirurgicznych, - bólów stawowych lub bolesnego miesiączkowania.

*produkty zawierające substancję diklofenak, dostępne w aptece na receptę – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Tabela 4. Zestawienie wskazań rejestracyjnych dla refundowanych produktów leczniczych zawierających substancje czynną klodronian disodowy*

Produkt leczniczy	Zakres wskazań rejestracyjnych
Bonefos, 400 mg, kapsułki twarde	Hiperkalcemia w chorobach nowotworowych. Osteoliza spowodowana chorobą nowotworową.
Sindronat, 400 mg, kapsułki twarde	Leczenie hiperkalcemii w chorobach nowotworowych. Leczenie osteolizy spowodowanej chorobą nowotworową.

*produkty zawierające substancję klodronian disodowy, dostępne w aptece na receptę – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas Rada Przejrzystości dwukrotnie wydawała opinie odnośnie zasadności finansowania amitryptyliny, karbamazepiny, diklofenaku, klodronianu disodowego w analizowanych wskazaniach pozarejestacyjnych. Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wcześniejsze opinie RP dotyczące stosowania ocenianych substancji czynnych we wskazaniach pozarejestacyjnych wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
<p>Opinia nr 155/2012 z dnia 30 lipca 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach neurologicznych* określonych w załączniku do pisma o sygnaturze MZ-PLA-460-13943-10/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p> <p>*Amitriptylinum, Carbamazepinum, Dinatrii Clodronas, Diclofenacum, Donapezilum, Haloperidolum, Mycophenolas mofetil, Olanzapinum, Prednisonum, Quetiapinum, Rivastigminum, Tacrolimusum</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne objęcie refundacją</u> leków stosowanych w chorobach neurologicznych, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-10/MM/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p> <p>Uzasadnienie: Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w chorobach neurologicznych, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-10/MM/12, uzasadnia objęcie ich refundacją.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 27/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, klodronian disodowy w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	<p>Rada Przejrzystości <u>uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne:</u> • karbamazepina we wskazaniach: <u>neuralgie inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego, ból neuropatyczny, w tym ból fantomowy</u>, • amitryptylina we wskazaniach: <u>neuropatie, ból neuropatyczny</u>, • klodronian disodowy we wskazaniu: <u>postępujące kostniejące zapalenie mięśni</u>, • d klofenak we wskazaniu: <u>dyskopatie</u>.</p> <p>Uzasadnienie: Liczne rekomendacje kliniczne pozytywnie odnoszą się do zastosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (w tym amitryptyliny) w leczeniu bólu neuropatycznego. Amitryptylina rekomendowana jest w pierwszej linii leczenia. Wiele rekomendacji odnosi się pozytywnie do zastosowania leków przeciwdrgawkowych jako terapii wspomagającej w leczeniu bólu neuropatycznego. W rekomendacjach MPC z 2010 r. leki przeciwpadaczkowe, w tym karbamazepina zaliczane są do grupy leków trzeciego rzutu i zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie tolerują leków podawanych w pierwszej kolejności. Dostępne dane z badań klinicznych potwierdzają skuteczność stosowania amitryptyliny i karbamazepiny w bólu neuropatycznym. Wykazano skuteczność amitryptyliny w bolesnej neuropatii cukrzycowej, mieszanym bólu neuropatycznym i fibromialgii. Nie odnaleziono opartych na dowodach z badań klinicznych zaleceń dotyczących leczenia kostniejącego zapalenia mięśni, będącego bardzo rzadką chorobą genetyczną. Bisfosfoniany należą do jednej z trzech kategorii leków stosowanych w tej chorobie.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia Rady Przejrzystości
	Bisfosfoniary, w tym klodronian disodowy podawany jest w celu redukcji objawów fazy zaostrzeń choroby. Biorąc pod uwagę dane z piśmiennictwa (opisy nielicznych przypadków) można uznać ograniczone wskazanie do stosowania klodronianu disodowego u chorych z kostniejącym zapaleniem mięśni. Nie zidentyfikowano rekomendacji oceniających efektywność kliniczną diklofenaku w leczeniu bólu wywołanego dyskopatią. Rekomendacje leczenia bólów krzyża obejmują stosowanie jako leków pierwszego lub drugiego rzutu (po paracetamolu) podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Nie wykazano różnic w efektywności między poszczególnymi lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

2.2. Problem zdrowotny

2.2.1. Neuralgie, ból neuropatyczny

Neuralgia

Neuralgia (nerwoból) jest definiowana jako ból rozchodzący się w miejscach przebiegu danego nerwu. Uważa się, że jej przyczyną jest zaburzenie prawidłowego funkcjonowania nerwu

w wyniku zmian w przewodzeniu bodźców. Do najczęściej spotykanych neuralgii w obrębie należą:

- neuralgia nerwu trójdzielnego (V nerw czaszkowy)
- neuralgia nerwu językowo-gardłowego (IX nerw czaszkowy)
- neuralgia potyliczna
- neuralgia popółpaścowa
- neuralgia międzyżebrowa.

Farmakologiczne leczenie bólu neurogennego jest trudne i nie jednokrotnie nieskuteczne. Podawanie niesteroidowych leków przeciwbólowych i opioidów jest mało efektywne.

Lecząc ból lekarz zwykle kieruje się własnym doświadczeniem i wiedzą, zaś zalecenia towarzystw naukowych mogą być pomocne w podjęciu decyzji dotyczącej terapii.

W pierwszym rzucie leczenia stosuje się leki przeciwdrgawkowe i przeciwdepresyjne, wśród których nadal najbardziej skuteczne są preparaty trójpierścieniowe (TCA). Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (min. amitryptylina) są użyteczne w leczeniu bólu przewlekłego m.in. bólu neuropatycznego, neuralgii popółpaścowej i neuropatii cukrzycowej. Leki te mogą być stosowane jako środki wspomagające dołączone do konwencjonalnych leków przeciwbólowych.

Uważa się, że za działanie przeciwbólowe trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych odpowiada hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny. Należy przy tym pamiętać, że ich antagonizm działania w stosunku do układu cholinergicznego i histaminowego odpowiada za działania niepożądane takie jak sedacja, zatrzymanie moczu i niedociśnienie.

Leki przeciwpadaczkowe okazały się przydatne w łagodzeniu bólu neuropatycznego, szczególnie w bólu przeszywającym. Ponadto istnieją również doniesienia o skuteczności tej grupy leków w leczeniu neuropatii cukrzycowej i profilaktyce migreny. W ostatnio opublikowanych międzynarodowych rekomendacjach spośród leków przeciwdrgawkowych zaleca się pregabalinę i gabapentynę, zaś w neuralgii trójdzielnej karbamazepinę. Najczęściej stosowanym lekiem jest karbamazepina, a ostatnio również gabapentyna i pregabalina. Gabapentyna oficjalnie wskazana jest do stosowania w leczeniu obwodowego bólu neuropatycznego, np. bolesnej neuropatii cukrzycowej i neuralgii popółpaścowej (nerwobólu po przebytych półpaścu u dorosłych). Używana jest również poza wskazaniem w innych typach bólu neuropatycznego.

Karbamazepina jest lekiem z wyboru w leczeniu ostrego stadium neuralgii nerwu trójdzielnego. Satysfakcjonujące złagodzenie bólu może zostać osiągnięte u 70% lub nawet większej liczby pacjentów. Należy się przy tym liczyć z koniecznością zwiększania dawki, i w związku z tym, nasilenia działań niepożądanych. Drugim oficjalnym wskazaniem przeciwbólowym karbamazepiny jest idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego. Poza zarejestrowanymi wskazaniami karbamazepina stosowana jest w neuropatii cukrzycowej oraz neuropatii indukowanej przez oksaliplatynę (Dobrogowski 2011, Wordliczek 2011).

Ból neuropatyczny

Ból neuropatyczny związany jest z uszkodzeniem lub podrażnieniem układu nerwowego. W chorobie nowotworowej dochodzi do uszkodzenia układu nerwowego poprzez ucisk lub naciekanie przez guz, w przebiegu zespołów paranowotworowych, po leczeniu onkologicznym oraz w przebiegu chorób towarzyszących.

Częstość występowania bólu neuropatycznego ocenia się na ok. 1% populacji całkowitej (więcej u osób starszych), a ok. 7–8% populacji w Europie.

Ból neuropatyczny jest opisywany przez chorych jako palący, piekący, strzelający, rwący itp. Ma często charakter stały i nie nasila się pod wpływem ruchu, mogą występować napadowe, samoistne nasilenia bólu w spoczynku. W postaciach zaawansowanych, bólowi współczulnemu towarzyszą zaburzenia troficzne w obrębie skóry, tkanki podskórnej, mięśni i kości.

W nowotworowym bólu neuropatycznym „mieszanym” wynikającym z naciekania guza na nerw i otaczające różne struktury tkankowe, współistnieje ból nocycyptywny (np. naciekanie splotu trzewnego, naciekanie ściany klatki piersiowej, zespół ucisku rdzenia kręgowego). Może być samoistny lub wzbudzany przez bodźce zewnętrzne z towarzyszącymi parastezjami i zaburzeniami czucia.

Światowym standardem leczenia bólu nowotworowego jest regularne podawanie „silniejszych” leków, kiedy „słabsze” przestają być skuteczne oraz kojarzenie różnych leków przeciwbólowych według schematu Światowej Organizacji Zdrowia – WHO 1986.

W leczeniu bólu neuropatycznego stosuje się leki przeciwdepresyjne z grupy trójpierścieniowychleków przeciwdepresyjnych, np. amitryptylina lub doksepina 10-75 mg/dobę, albo wenlafaksynę 75 mg/ dobę z grupy inhibitorów selektywnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. Stosuje się również leki przeciwdrgawkowe: karbamazepinę 100-400 mg/ dobę w dawkach podzielonych 2 razy na dobę, gabapentynę 100-1200 mg/dobę w dawkach podzielonych 3 razy dziennie albo pregabalinę 150-600 mg/ dobę w dawkach podzielonych 3 razy dziennie. W przypadku bólu związanego z przeczulicą skóry skuteczne mogą być miejscowo stosowane leki, takie jak lidokaina w plastrach lub kapasaicyna w kremie. W przypadkach nieskuteczności leczenia chorzy powinni być kierowani do wyspecjalizowanych ośrodków leczenia bólu (poradni przeciwbólowych lub ośrodków opieki paliatywnej).

U ponad 80% pacjentów ból związany z chorobą nowotworową może być skutecznie uśmierzany i leczony za pomocą metod farmakologicznych (Szczeklik 2012, Dobrogowski 2011, Wordliczek 2011).

Ból fantomowy

Po amputacji kończyny lub jej części występuje doznanie czuciowe, iluzja, że kończyna jest stale obecna. Doznanie takie nazywa się czuciem fantomowym. Część chorych cierpi na ból odczuwany w amputowanej kończynie i wtedy doznanie to określa się mianem bólu fantomowego. Zarówno czucie fantomowe, jak i ból fantomowy mogą występować również po chirurgicznym odjęciu innych części ciała, na przykład po amputacji sutka czy usunięciu zęba. Obecnie większość badaczy jest zdania, że 60–80% pacjentów po amputacjach doświadcza bólu fantomowego. Częstość jego występowania wydaje się niezależna od płci, poziomu i strony oraz przyczyny amputacji (urazowa, niedokrwienna, nowotworowa). Interesujący jest fakt częstszego występowania bólu fantomowego u dorosłych niż u dzieci. Spośród czynników zwiększających częstość powstawania bólu fantomowego należy wymienić podeszły wiek chorego i ból występujący przed operacją. Duże znaczenie ma także współistnienie innego rodzaju bólu w kikucie, którego przyczynami często są: nerwiak, bolesna blizna, odleżyna, stan zapalny wokół blizny lub zapalenie kości.

Natężenie bólu fantomowego jest bardzo zróżnicowane — u niektórych chorych ból może mieć niewielkie nasilenie, u innych zaś bywa dręczący i dokuczliwy, uniemożliwiający jakąkolwiek aktywność, zaburzający sen i wypoczynek. W jednym z ostatnich badań, którym objęto 914 pacjentów po amputacjach, 38,9% z nich odczuwało bardzo silny ból, u 26,4% chorych ból był umiarkowany, natomiast u 34,7% natężenie bólu było niewielkie. Charakter bólu również jest zróżnicowany.

Chorzy zazwyczaj opisują ból jako: piekący, palący, ściskający, miazdzący lub strzelający. Może on mieć charakter stały, stały z zaostrzeniami lub napadowy. Ból może się znacznie nasilać pod wpływem wielu czynników, między innymi: zmęczenia, bezsenności, lęku, zdenerwowania, podrażnienia kikuta bodźcami mechanicznymi lub termicznymi. Bardziej intensywny ból dotyczy zazwyczaj dystalnych części brakujących kończyn: palców, dłoni, stóp. Ma to swoje uzasadnienie w szerszej reprezentacji korowej dystalnych części kończyn w korze czuciowej w porównaniu z częściami proksymalnymi.

Bezpośrednio po amputacji ból występuje u większości chorych. Prawdopodobieństwo wystąpienia bólu fantomowego jest mniejsze u pacjentów, którzy go nie doświadczają w pierwszych dniach lub tygodniach po amputacji. Wystąpienie bólu fantomowego może być jednakże przesunięte w czasie o miesiące lub lata po amputacji. U niektórych chorych wystąpienie bólu fantomowego może być spowodowane przez uraz kikuta. Niekiedy w miarę upływu czasu wrażenia czuciowe i ból zanikają, a chorzy mają odczucie, że amputowana kończyna zmniejsza się i na podobieństwo teleskopu przybliża do kikuta. Czasami ból może ustąpić nawet na kilka lat, aby następnie ponownie się pojawić. Patomechanizm bólu fantomowego nie jest do końca poznany. Wiadomo, że uraz nerwu powoduje wiele morfologicznych, fizjologicznych i chemicznych zmian w obrębie OUN i obwodowego układu nerwowego i to właśnie te zmiany są odpowiedzialne za wystąpienie bólu fantomowego. Po urazie nerwu dochodzi do tworzenia nerwiaków, które wykazują spontaniczną i patologiczną aktywność w następstwie mechanicznej lub chemicznej stymulacji. Ta ektopowa i wygórowana aktywność jest spowodowana między innymi zwiększoną ekspresją kanałów sodowych. Podobne zmiany dotyczą również komórek zwojów korzeni rdzeniowych. Wyniki badań eksperymentalnych oraz obserwacje kliniczne wskazują ponadto na istotną rolę zmian na poziomie rdzenia kręgowego oraz czynników nadrdzeniowych w rozwoju bólu fantomowego (Dobrogowski 2011, Graczyk 2011).

2.2.2. Dyskopatie

Dyskopatia jest zespołem zmian patologicznych w obrębie jądra miażdżystego, z towarzyszącym uszkodzeniem struktur łącznotkankowych. Dotyczy najczęściej odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa i jest najczęstszą przyczyną dolegliwości bólowych w tym obszarze. Podobnie jak inne neurologiczne choroby przewlekłe, w mniejszym lub w większym stopniu wpływa na jakość życia, w zależności od częstości nawrotów dolegliwości i ich nasilenia. Ze względu na to, że choroba dotyczy najczęściej osób aktywnych zawodowo, jest częstą przyczyną absencji w pracy, co prowadzi niejednokrotnie do utraty pracy, konieczności przekwalifikowania pracownika, a nierzadko do pogorszenia statusu ekonomicznego. Nawroty dolegliwości bólowych często zaburzają pełnienie ról społecznych i w konsekwencji mogą prowadzić do zaburzeń depresyjnych. Szacuje się, że nawet 60–80% ludzi doświadcza przynajmniej raz w życiu bólu kręgosłupa. Na przewlekły ból lędźwiowo-krzyżowy cierpi 38–74% mężczyzn i 14–23% kobiet. Dolegliwości towarzyszące dyskopatii mają charakter nawrotowy i nawet wykonanie zabiegu operacyjnego nie gwarantuje pełnego wyleczenia. Dominującym objawem są dolegliwości bólowe i związane z tym pogorszenie sprawności funkcjonalnej, co może mieć wpływ na pogorszenie jakości życia pacjentów. (Czaja 2012)

W zaawansowanej chorobie zwyrodnieniowej dochodzi do degeneracji kości współtworzących kręgosłup. Na skutek działania czynników wywołujących stan zapalny kości przerastają i uciskają sąsiednie korzenie nerwowe, a w skrajnych przypadkach rdzeń kręgowy. Postępujące zaburzenie balansu kręgosłupa powoduje przeciążenie więzadeł oraz mięśni podtrzymujących kręgosłup, co dodatkowo powoduje nasilenie dolegliwości bólowych.

Objawy: ból w zajęтым odcinku kręgosłupa, z promieniowaniem wzdłuż dróg nerwowych (rwa kulszowa); zaburzenia czucia powierzchniowego w postaci: drętwienia, mrowienia, (w obrębie unerwienia przez uciśnięty nerw rdzeniowy); niedowład czyli osłabienie lub porażenie czyli całkowite zniesienie siły mięśni, po dłuższym okresie może powodować zanik mięśni (widoczne zmniejszenie obwodu np. uda, goleni); osłabienie odruchów ścięgniastych - kolanowy (ucisk na nerw rdzeniowy wychodzący pomiędzy kręgami L4 i L5) – ze ścięgna Achillesa (ucisk na nerw rdzeniowy wychodzący pomiędzy kręgami S1 i S2); objawy rozciągowe – nasilenie dolegliwości bólowych przez naciągnięcie uciśniętych nerwów (objaw Lasègue'a, objaw Mackiewicza).

Diagnostyka

Choroba powoduje charakterystyczne objawy kliniczne, dla których potwierdzenia wykonywane jest: RTG kręgosłupa w projekcji przednio-tylnej (AP) i bocznej, tomografia komputerowa kręgosłupa, rezonans magnetyczny kręgosłupa.

Leczenie

Większość dolegliwości spowodowanych dyskopatią - ponad 90%, kwalifikuje się do leczenia nieoperacyjnego. U części pacjentów, dolegliwości spowodowane dyskopatią ustępują samoistnie, jednak u większości pacjentów z tej grupy, dochodzi do kolejnych incydentów, zazwyczaj wymagających już leczenia. Leczenie zachowawcze, w pierwszej kolejności, proponowane jest wszystkim tym pacjentom, u których nie doszło do przerwania ciągłości pierścienia włóknistego, bez względu na stopień jego uszkodzenia. W leczeniu zachowawczym, dużą rolę odgrywają metody z zakresu fizjoterapii. Na szczególną uwagę zasługują te spośród nich, które wymagają od pacjentów: aktywności w procesie usprawniania, oparte są na działaniu bodźców mechanicznych, oferują pacjentom edukację w zakresie prawidłowych wzorców ruchowych. Przykładem może być metoda McKenziego.

W przypadkach, kiedy leczenie zachowawcze, oparte na wymienionych wyżej zasadach, nie przynosi rezultatów oraz w przypadkach niekwalifikujących się do leczenia zachowawczego (mniej niż 5% pacjentów) proponowana jest interwencja chirurgiczna, najczęściej dyscektomia, czyli usunięcie części jądra miażdżystego, które uciska korzeń nerwowy lub niekiedy także worek oponowy zawierający rdzeń kręgowy (do poziomu 1. lub 2 kręgu lędźwiowego) lub nerwy rdzeniowe. W przypadkach mało zaawansowanych, gdy nie ma zaburzeń nerwów ruchowych (niedowładów, porażień), a głównym problemem pacjenta jest ból przewlekły, współczesna chirurgia kręgosłupa posiada szereg minimalnie inwazyjnych procedur operacyjnych takich jak mikrodiscektomia, discektomia endoskopowa czy system przezskórnej niskotemperaturowej koagulacji (tak zwana nukleoplastyka) krążka międzykręgowego.

Z uwagi na szczególnie profil patofizjologiczny oraz warunki anatomiczne postępowanie takie nie zawsze przynosi ulgę i zdrowie pacjentowi. W ostatnich latach szczególną uwagę zyskała metoda przezskórnej dekompresji laserowej (PLDD). Niestety procedura przezskórnej dyscektomii znajduje zastosowanie tylko w nielicznych przypadkach (około 1%), kiedy korzeń nerwowy nie jest silnie uciśnięty. W innym razie zastosowanie powyższej metody może często prowadzić do pogorszenia stanu pacjenta z uwagi na indukcję procesów zapalnych w przestrzeni międzykręgowej. Techniki minimalnie inwazyjne są procedurami nadzwyczaj precyzyjnymi i wymagają dużego doświadczenia operatora.

Podstawowe jednak znaczenie ma farmakoterapia z zastosowaniem leków o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym oraz miorelaksacyjnym. Wskazaniem do leczenia operacyjnego jest co najmniej 6 tygodniowe utrzymywanie się objawów bólowych (Borenstain 2001, Annunen 1999).

2.2.3. Postępujące kostniejące zapalenie mięśni

Postępujące kostniejące zapalenie mięśni (fibrodysplazja, postępujące skostnienia mięśni, choroba Münchmeyera, łac. *myositis ossificans progressiva*, ang. *fibrodysplasia ossificans progressiva*, FOP, ICD10-M61.1), występuje raz na 1-2 miliony urodzeń. Jedną z rzadszych chorób genetycznych, w wyniku której skostnieniu ulegają tkanki: mięśniowa, ścięgna, więzadła i innych tkanek łącznych. Nowotworzone mosty szkieletowe rozwijają się poprzez stawy, ograniczając ruch i stopniowo tworząc drugi szkielet.

Charakterystyczne deformacje dużego palca u nogi. Etiopatogeneza choroby jest niejasna. Heterotopowe ogniska kostnienia zwykle pojawiają się w pierwszej dekadzie życia i są wynikiem samoistnych lub spowodowanych urazem mięśni (zastrzyki/szczepionki domięśniowe, zabiegi dentystyczne, urazy mechaniczne/stłuczenia, zabiegi chirurgiczne) zaostrzeń choroby. Przybierają one postać dużych bolesnych obrzemień w obszarach tkanki łącznej obejmujących ścięgna, więzadła, powięzie i mięśnie szkieletowe. Ogniska takie są u dzieci często mylnie uznawane za nowotwory. Obrzemia, które nie uległy jeszcze skostnieniu, zwłaszcza w obrębie tułowia, niekiedy cofają się samoistnie. Jednak najczęściej szlak kostnienia wewnątrzchrzęstnego prowadzi do powstania z nich ognisk dojrzałej heterotopowej tkanki kostnej. Postępujące rzuty kostnienia heterotopowego prowadzą do zeszywnienia wszystkich dużych stawów kośćca osiowego i kośćca kończyn, powodując unieruchomienie chorego. Większość chorych już na początku trzeciej dekady życia może poruszać się jedynie na wózku inwalidzkim i wymaga ciągłej pomocy przy wykonywaniu codziennych czynności. Znaczne ograniczenie ruchomości klatki piersiowej sprawia, że chorzy są w większym stopniu narażeni na choroby serca i płuc. Choroba nieuleczalna, większość pacjentów nie dożywa 5 dekady życia.

Aktualnie nie ma terapii o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu i leczeniu FOP. Stosowane są leki należące do trzech kategorii: (1) leki stosowane w celu redukcji objawów fazy zaostrzeń choroby (powstawanie obrzęków), nie wywołujące poważnych działań niepożądanych (kortykosteroidy, klasyczne niesteroidowe leki przeciwzapalne i selektywne inhibitory cyklooksogenazy typu II); (2) leki stosowane w celu redukcji objawów fazy zaostrzeń choroby (powstawanie obrzęków), których długotrwałe przyjmowanie wiąże się z poważnymi działaniami niepożądanymi, co ogranicza możliwość ich stosowania (inhibitory leukotrienów, stabilizatory komórek tucznych oraz bisfosfaniany – w tym kwas klodronowy); (3) leki działające bezpośrednio na mechanizm podejrzewany o wywołanie choroby (inhibitory VEGF, antagoniści BMP4) (Kaplan 2001, Kaplan 2011, Koniarz 2006).

Wskazania do przeszczepienia szpiku (komórek krwiotwórczych):

- Ostre białaczki
- Przewlekła białaczka szpikowa w przypadku braku odpowiedzi na inhibitory kinazy BCR-ABL
- Przewlekłe białaczki limfatyczne
- Samoistne włóknienie szpiku

- Chłoniaki niehodgkinowskie (nieziarnicze)
- Chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa)
- Szpiczak plazmocytowy
- Zespoły mielodysplastyczne
- Niedokrwistość aplastyczna
- Hemoglobinopatie – talasemia β , rzadziej niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
- Wrodzone choroby nienowotworowe układu krwiotwórczego – przeszczepienie może spowodować ich wyleczenie; nie zapobiega progresji choroby jeśli jej penetracja nie ogranicza się jedynie do układu krwiotwórczego (np. w zespole Chediaka i Higashiego)
- Ciężkie wrodzone niedobory odporności
- Niektóre choroby metaboliczne (np. choroba Hurler, adrenoleukodystrofia) (Szczeklik 2012).

2.3. Technologie alternatywne

Alternatywne technologie dla karbamazepiny i amitryptyliny w leczeniu bólu stanowią inne leki przeciwdepresyjne z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych np. imipramina, leki z grupy inhibitorów selektywnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, takie jak duloksetyna albo wenlafaksyna oraz leki przeciwdrgawkowe: gabapentyna i pregabalina.

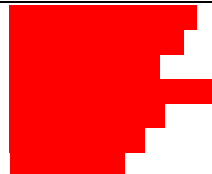
W leczeniu farmakologicznym dyskopatii stosuje się m.in. interwencje z grupy leków p-bólowych, p-zapalnych i miorelaksantów. Leki z grupy NLPZ mogą mieć zastosowanie na każdym etapie choroby, w początkowych jako stosowane samodzielnie lub w bardziej zaawansowanych jako wspomagające, ułatwiające rehabilitację lub znoszące ból. Główne komparatory dla diklofenaku w przedmiotowym wskazaniu stanowią inne niesteroidowe leki przeciwzapalne np. naproksen.

Aktualnie nie ma terapii o udowodnionej skuteczności w zapobieganiu i leczeniu FOP. Stosowane są leki należące do trzech kategorii: kortykosteroidy, klasyczne niesteroidowe leki przeciwzapalne i selektywne inhibitory cyklooksogenazy typu II); inhibitory leukotrienów, stabilizatory komórek tłuszczowych oraz bisfosfaniany – w tym kwas klodronowy; inhibitory VEGF, antagoniści BMP4 (białka morfogenetycznego kości nr 4).

2.4. Opinie eksperckie

Poniżej przedstawiono opinie eksperckie dotyczące zasadności finansowania ocenianych substancji ze środków publicznych w ocenianych wskazaniach.

Tabela 6. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania amitryptyliny, karbamazepiny, diklofenaku, klodronian disodowego w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Wyszczególnienie	Argumenty:	
	za finansowaniem	przeciwko finansowaniu
	Amitryptylina – neuralgia, ból neuropatyczny	
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Tak merytorycznie uzasadnione	Brak argumentów lek powinien być finansowany
Prof. dr hab. Krystyna Pierzchała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Bóle neuralgiczne i neuropatyczne są częstym powikłaniem po lub śródinfekcyjnym zakażeniu Herpesviridae (neuralgie po półpaścu, neurologiczne zespoły bólowe, korzeniowe) w bólowej postaci polineuropatii cukrzycowej, neuralgii aminotroficznej). Połączenie amitryptyliny z paracetamolem działając addycyjnie przeciwbólowo jest dobrze tolerowane przez chorych.	Brak
	Amitryptylina - ból neuropatyczny: Należy do grupy leków przeciwdepresyjnych, trójpierścieniowych. Mechanizmy działania amitryptyliny umożliwiają redukcję przewodzenia bodźców bólowych w obrębie układu nerwowego. Amitryptylina działa poprzez zwiększenie stężenia w płycie synaptycznej neuroprzekaźników pozytywnie oddziałujących na hamowanie przewodzenia sygnału bólowego.	Amitryptylina nie znajduje zastosowania w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego.


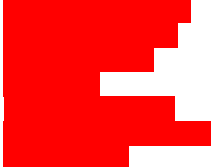

Wyszczególnienie	Argumenty:	
	Zastosowanie amitryptyliny w leczeniu bólu neuropatycznego posiada bogate piśmiennictwo wskazujące na jej skuteczność.	
Karbamazepina - neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL		
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Tak merytorycznie uzasadnione	Brak argumentów lek powinien być finansowany
Prof. dr hab. Krystyna Pierzchała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Karbamazepina ma udowodnioną skuteczność w neuralgiach nerwów czaszkowych. Mając na uwadze podobną fizjopatologię powstałych bólów neuropatycznych wskazane rozszerzenie wskazań.	Brak
	-	Karbamazepina należąca do grupy leków przeciwpadaczkowych. Jej działanie polega na hamowaniu przewodzenia sygnału bólowego w wyniku oddziaływania na kanały jonowe znajdujące się w błonie komórkowej neuronów. Karbamazepina jest rekomendowana w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego. Preparat może być stosowany w odległej kolejności, gdy nie ma efektów terapeutycznych lub w przypadku występowania objawów niepożądanych po zastosowaniu innych leków stosowanych w zwalczaniu bólu neuropatycznego.
Dyskopatie - diklofenak		
Prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Powinna być finansowana ze środków publicznych.	-
	Lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jego działanie hamuje patologiczne mechanizmy leżące u podłoża dyskopatii oraz mechanizmy odpowiedzialne za występowanie bólu towarzyszącego dyskopatii.	-
Postępujące kostniejące zapalenie mięśni - klodronian disodowy		
Prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Nie mam własnego doświadczenia w leczeniu tej choroby. Nie ma ustalonego właściwego sposobu leczenia. Jednak wśród leków wymieniane są bisfosfoniany. Biorąc pod uwagę postępujący przebieg i średni czas przeżycia chorych przy właściwym postępowaniu wynoszący około 40 lat przychyliłbym się do finansowania ze środków publicznych.	-
	-	Lek z grupy bisfosfonianów. Mechanizmy działania objawiają się poprawą wytrzymałości tkanki kostnej oraz zmniejszeniem stężenia jonów wapnia we krwi. Procesy te dokonują się w wyniku hamowania aktywności osteoklastów. Nie ma przekonujących danych wskazujących na skuteczność tego preparatu w leczeniu postępującego kostniejącego zapalenia mięśni. Z drugiej strony jest to preparat posiadający potencjalnie możliwość zastosowania w leczeniu zmian patologicznych o charakterze kalcyfikacji tkanek miękkich. (R.J. Pignolo, E. M. Shore, F. S. Kaplan. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Diagnosis, Management, and Therapeutic Horizons. Pediatr Endocrinol Rev. 2013 Jun; 10(0 2): 437–448).

Tabela 7. Stanowiska własne polskich ekspertów dotyczące finansowania ze środków publicznych amitryptylina, karbamazepina, diklofenak, klodronian disodowy w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Stanowisko własne dotyczące finansowania
Amitryptylina – neuralgia, ból neuropatyczny	
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Wszystkie wymienione produkty lecznicze są o wielu lat zalecane do stosowania w wymienionych zespołach chorobowych. W pełni popieram stanowisko dotyczące ich finansowania ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach. Neuralgie: Lek I-szego rzutu do stosowania w przewlekłych zespołach bólowych, wymaga regularnej kontroli EKG oraz monitorowania ciśnienia krwi u osób powyżej 40 r.ż. ze względu na ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca oraz nadciśnienia Ból neuropatyczny: -
Prof. dr hab. Krystyna Pierzchała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Działanie przeciwbólowe jest ważnym elementem terapii, która powinna być oparta o najprostsze leki, ale też uwzględnić osobniczą wrażliwość i możliwe przeciwwskazania. Szersze spektrum leków prowadzi do personalizacji leczenia.
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Uważam za zasadne finansowanie ze środków publicznych zastosowania tego leku w leczeniu zespołów bólowych o charakterze neuropatycznym. W przypadku neuralgii finansowanie powinno być ograniczone gdy inne leki (I i II-rzutu) nie przynoszą zamierzonych efektów terapeutycznych.
Karbamazepina - neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Wszystkie wymienione produkty lecznicze są o wielu lat zalecane do stosowania w wymienionych zespołach chorobowych. W pełni popieram stanowisko dotyczące ich finansowania ze środków publicznych w wymienionych wskazaniach. Neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL: lek od wielu lat stosowany w neuralgii n. trójdzielnego, powinien być stosowany również w innego typu neuralgiach, nie wymienionych a CGPL Ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL: lek od wielu lat stosowany z dobrym efektem w leczeniu przewlekłych bólów, powinien być stosowany również w bólach neuropatycznych, nie wymienionych a CGPL
Prof. dr hab. Krystyna Pierzchała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Działanie przeciwbólowe jest ważnym elementem terapii, która powinna być oparta o najprostsze leki, ale też uwzględnić osobniczą wrażliwość i możliwe przeciwwskazania. Szersze spektrum leków prowadzi do personalizacji leczenia.
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Karbamazepina - neuralgie w przypadkach innych niż określone w ChPL - Karbamazepina stanowi ważne narzędzie służące do leczenia neuralgii. Powinna być finansowana ze środków publicznych w chorobach wymienionych w ChPL oraz w innych neuralgiach pod warunkiem wykorzystania i braku skuteczności terapeutycznej leków posiadających udokumentowaną efektywność jako I i II-rzut farmakoterapii. Karbamazepina - ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL - Leczenie innych zespołów bólowych neuropatycznych niż te wymienione w ChPL nie powinno być finansowane ze środków publicznych.
Dyskopatie - diklofenak	
Prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	NLPZ są w dyskopatiach stosowane od lat, a także są zalecane w leczeniu dyskopatii przez towarzystwa naukowe.
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Leczenie zespołu objawów towarzyszących dyskopatii za pomocą diklofenaku powinno być finansowane ze środków publicznych.
Postępujące kostniejące zapalenie mięśni - klodronian disodowy	
Prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Zachorowalność wynosi około 1 przypadek na 2 miliony mieszkańców. Koszty będą niewielkie a będzie alternatywa w leczeniu tych chorych.
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Jest zbyt mało danych w literaturze by uznać klodronian dwusodowy jako lek zalecany do leczenia kostniejącego zapalenia mięśni i w związku z tym uważam, że stosowanie go w ww. jednostce chorobowej nie powinno być finansowane ze środków publicznych.

Tabela 8. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania amitryptyliny, karbamazepiny, diklofenaku, klodronianu disodowego w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania
Amitryptylina – neuralgia, ból neuropatyczny	
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w odniesieniu do w/w produktów leczniczych jest dobra.
Prof. dr hab. Krystyna Pierzchała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Opanowanie bólu poprawia jakość życia, utrzymuje osoby cierpiące w społeczeństwie i zawodzie.
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Efektywność kliniczna leku znacząco przewyższa potencjalne działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas jego stosowania. Pozytywnymi efektami działania leku jest redukcja natężenia bólu umożliwiająca powrót pacjenta do normalnego codziennego i zawodowego funkcjonowania. Lek daje możliwość długotrwałego stosowania bez występowania poważnych potencjalnie działań niepożądanych, które mogą wystąpić podczas jego stosowania. Pozytywnymi efektami działania leku jest redukcja natężenia bólu umożliwiająca powrót pacjenta do normalnego codziennego i zawodowego funkcjonowania. Lek daje możliwość długotrwałego stosowania bez występowania poważnych objawów niepożądanych charakterystycznych dla innych grup leków przeciwbólowych. (Dworkin HD, O'Connor BA, Audette JA et al. Recommendation for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. MayoClinProc 2010;85(3):s3-s14).
Karbamazepina	
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w odniesieniu do w/w produktów leczniczych jest dobra.
Prof. dr hab. Krystyna Pierzchała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Opanowanie bólu poprawia jakość życia, utrzymuje osoby cierpiące w społeczeństwie i zawodzie.
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Lek nie jest rekomendowany poza wskazaniami opisanymi w ChPL.
Dyskopatie - diklofenak	
Prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Przy przestyganiu wskazań i przeciwwskazań oraz stosowaniu blokerów pompy protonowej jest znacznie mniejsze. Nie ma możliwości eliminacji ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Stosowanie diklofenaku zgodnie z obowiązującymi zasadami znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Zasady te opisane są w schemacie łączenia leków opisanych jako drabnie analgetycznej WHO. Dodatkowo lek powinien być podawany tylko w fazie trwania objawów dyskopatii tzn. bólu. Efektem stosowania ww. zasad jest uzyskanie dobrej relacji między działaniami oczekiwanymi i działaniami niepożądanymi. Opinia opiera się na informacjach z literatury. (Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW et al. NSAID for low back pain: an update Cochrane review. Spine 2008. 15;33(16):1766-1774).
Postępujące kostniejące zapalenie mięśni - klodronian disodowy	
Prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Nie mam własnego doświadczenia. W czasie ponad 30letniej praktyki nigdy nie prowadziłem leczenia chorych z tym rozpoznaniem.
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Preparat nie jest rekomendowany.

Tabela 9. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych względem stosowania przedmiotowych interwencji w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Ekspert	Alternatywna technologia medyczna, w tym efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania.
Amitryptylina – neuralgia, ból neuropatyczny	
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	duloksetyna, wenlafaksyna (neuralgia, ból neuropatyczny)
Prof. dr hab. Krystyna Pierzchała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Niesterydowe leki przeciwzapalne często nietolerowane lub powodujące zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy.
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Efektywność kliniczna leku znacząco przewyższa potencjalne działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas jego stosowania. Alternatywne do zastosowania amitryptyliny w leczeniu bólu neuropatycznego jest stosowanie innych leków o zbliżonym mechanizmie działania. Do grupy tych leków należą np. wenlafaksyna i duloksetyna. Preparaty te posiadają dużą skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego. (Dworkin HD, O'Connor BA, Audette JA et al. Recommendation for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. MayoClinProc 2010;85(3):s3-s14).
Karbamazepina - neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Gabapentyna, pregabalina (neuralgia, ból neuropatyczny)
Prof. dr hab. Krystyna Pierzchała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Niesterydowe leki przeciwzapalne często nietolerowane lub powodujące zapalenie błony śluzowej żołądka lub dwunastnicy.
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Lek nie jest rekomendowany w zastosowaniach poza tymi określonymi w ChPL.
Dyskopatie - diklofenak	
Prof. dr hab. Marek Brzoso Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Inne leki przeciwbólowe, glikokortykosteroidy oraz leczenie operacyjne w wybranych przypadkach.
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Leczenie farmakologiczne bólu jest pierwszym krokiem w leczeniu dyskopatii. Jediną alternatywą jest wybór innych leków. Wyboru dokonuje się oceniając działania oczekiwane, działania niepożądane i mechanizmy działań leków. W grupie pacjentów z dyskopatią diklofenak jest dobrym wyborem. Przedstawione informacje stanowią opinię własną oraz opierają się na danych z literatury. (Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW et al. NSAID for low back pain: an update Cochrane review. Spine 2008. 15;33(16):1766-1774).
Postępujące kostniejące zapalenie mięśni - klodronian disodowy	
Prof. dr hab. Marek Brzoso Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Alternatywną metodą jest leczenie glukokortykosteroidami i niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi. W trakcie badań klinicznych są leki biologiczne (leki blokujące JAK)
Prof. Robert Gasik Klinika i Poliklinika Neuroortopedii i Neurologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji	Leczenie postępującego kostniejącego zapalenia mięśni ma charakter empiryczny i nie można wskazać jednej dominującej metody terapeutycznej.

2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

2.5.1. Neuralgia, ból neuropatyczny

W ramach aktualizacji poprzedniego opracowania odnaleziono dodatkowe rekomendacje dotyczące leczenia neuralgii i bólu neuropatycznego. Wszystkie odnalezione opracowania wymieniają amitryptylinę jako interwencję rekomendowaną w leczeniu bólu neuropatycznego. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego z 2014 r. jako leki pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego wskazują: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, imipramina), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny SNRI (wenlafaksyna lub duloksetyna), pregabalina lub gabapentyna. Zalecenia w zakresie stosowania TLPD oraz SNRI są zgodne z rekomendacją grupy NeuPSIG 2015. Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence z 2013 r, zaktualizowane w 2014 jako leczenie z wyboru zalecają amitryptylinę, duloksetynę, gabapentynę lub pregabalinę. Jeśli terapia jednym lekiem nie przynosi rezultatów, należy przeprowadzić zmianę na jeden z pozostałych.

Karbamazepina stanowi terapię z wyboru jedynie w terapii neuralgii nerwu trójdzielnego, która stanowi wskazanie rejestracyjne. Karbamazepina nie jest wymieniana w zaleceniach w innych zakresach leczenia bólu neuropatycznego. Na podstawie przeglądu systematycznego literatury i analizy badań przeprowadzonej przez grupę NeuPSIG, wyniki dla karbamazepiny zostały uznane za niekonkluzywne, w związku tym brak jest możliwości wskazania jednoznacznej rekomendacji za lub przeciw jej stosowaniu w terapii bólu neuropatycznego.

Poniżej przedstawiono również odnalezione rekomendacje dotyczące postępowania klinicznego w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z chorobą nowotworową.

Tabela 10. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące terapii bólu neuropatycznego i neuralgii.

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
Leczenie bólu neuropatycznego	

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja																																		
<p>NeuPSIG 2015 (przeгляд Finnerup 2015) Special Interest Group on Neuropathic Pain of the International Association for the Study of Pain. Wytyczne oparte o przegląd systematyczny literatury oraz metaanalizę wyników</p>	<p>Lekami pierwszego wyboru (silna rekomendacja za stosowaniem) w leczeniu bólu neuropatycznego są: gabapentyna, pregabalina, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna i duloksetyna), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (w tym amitryptylina, wykazano podobną skuteczność dla leków z tej grupy).</p> <p>Wyniki dla karbamazepiny zostały uznane za niekonkluzywne, w związku tym brak jest możliwości wskazania jednoznacznej rekomendacji za lub przeciw jej stosowaniu. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.</p> <table border="1" data-bbox="400 490 1460 1294"> <thead> <tr> <th>Siła zaleceń wg GRADE</th> <th>Lek</th> <th>Zalecenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">Silna rekomendacja za stosowaniem</td> <td>Gabapentyna,</td> <td>I – linia leczenia</td> </tr> <tr> <td>Gabapentyna o przedłużonym uwalnianiu</td> <td>I – linia leczenia</td> </tr> <tr> <td>Pregabalina,</td> <td>I – linia leczenia</td> </tr> <tr> <td>Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna i duloksetyna)</td> <td>I – linia leczenia</td> </tr> <tr> <td>Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne*</td> <td>I – linia leczenia</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Słaba rekomendacja za stosowaniem</td> <td>Kapsaicyna 8% (plaster leczniczy)</td> <td>II – linia leczenia (obwodowy ból neuropatyczny)</td> </tr> <tr> <td>Lidokaina (plaster leczniczy)</td> <td>II – linia leczenia (obwodowy ból neuropatyczny)</td> </tr> <tr> <td>Tramadol</td> <td>II – linia leczenia</td> </tr> <tr> <td>Toksyna botulinowa (podanie podskórne)</td> <td>III – linia leczenia, zastosowanie specjalistyczne (obwodowy ból neuropatyczny)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Brak rozstrzygnięcia (inconclusive recommendation)</td> <td>Silne opioidy</td> <td>III – linia leczenia</td> </tr> <tr> <td>Terapia skojarzona; kapsaicyna; kapsaicyna (maść); karbamazepina; klonidyna (miejscowo); lakoamid; lamotrygina; karbamazepina; antagoniści receptora NMDA; okskarbamazepina; przeciwdepresyjne selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny; tapentadol; topiramata; zonisamid</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Słaba rekomendacja przeciw stosowaniu</td> <td>Kannabinoidy, walproinian</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Silna rekomendacja przeciw stosowaniu</td> <td>Lewetiracetam, meksyletyna</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>*wykazano porównywalną skuteczność dla poszczególnych leków z grupy, TLPD. Amitryptylina, imipramina, klomipramina nie są zalecane u pacjentów > 65 roku życia ze względu na występowanie antycholinergicznym i sedatywnym zdarzeń niepożądanych</p>	Siła zaleceń wg GRADE	Lek	Zalecenia	Silna rekomendacja za stosowaniem	Gabapentyna,	I – linia leczenia	Gabapentyna o przedłużonym uwalnianiu	I – linia leczenia	Pregabalina,	I – linia leczenia	Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna i duloksetyna)	I – linia leczenia	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne*	I – linia leczenia	Słaba rekomendacja za stosowaniem	Kapsaicyna 8% (plaster leczniczy)	II – linia leczenia (obwodowy ból neuropatyczny)	Lidokaina (plaster leczniczy)	II – linia leczenia (obwodowy ból neuropatyczny)	Tramadol	II – linia leczenia	Toksyna botulinowa (podanie podskórne)	III – linia leczenia, zastosowanie specjalistyczne (obwodowy ból neuropatyczny)	Brak rozstrzygnięcia (inconclusive recommendation)	Silne opioidy	III – linia leczenia	Terapia skojarzona; kapsaicyna; kapsaicyna (maść); karbamazepina; klonidyna (miejscowo); lakoamid; lamotrygina; karbamazepina; antagoniści receptora NMDA; okskarbamazepina; przeciwdepresyjne selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny; tapentadol; topiramata; zonisamid	-	Słaba rekomendacja przeciw stosowaniu	Kannabinoidy, walproinian	-	Silna rekomendacja przeciw stosowaniu	Lewetiracetam, meksyletyna	-
Siła zaleceń wg GRADE	Lek	Zalecenia																																	
Silna rekomendacja za stosowaniem	Gabapentyna,	I – linia leczenia																																	
	Gabapentyna o przedłużonym uwalnianiu	I – linia leczenia																																	
	Pregabalina,	I – linia leczenia																																	
	Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna i duloksetyna)	I – linia leczenia																																	
	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne*	I – linia leczenia																																	
Słaba rekomendacja za stosowaniem	Kapsaicyna 8% (plaster leczniczy)	II – linia leczenia (obwodowy ból neuropatyczny)																																	
	Lidokaina (plaster leczniczy)	II – linia leczenia (obwodowy ból neuropatyczny)																																	
	Tramadol	II – linia leczenia																																	
	Toksyna botulinowa (podanie podskórne)	III – linia leczenia, zastosowanie specjalistyczne (obwodowy ból neuropatyczny)																																	
Brak rozstrzygnięcia (inconclusive recommendation)	Silne opioidy	III – linia leczenia																																	
	Terapia skojarzona; kapsaicyna; kapsaicyna (maść); karbamazepina; klonidyna (miejscowo); lakoamid; lamotrygina; karbamazepina; antagoniści receptora NMDA; okskarbamazepina; przeciwdepresyjne selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny; tapentadol; topiramata; zonisamid	-																																	
Słaba rekomendacja przeciw stosowaniu	Kannabinoidy, walproinian	-																																	
Silna rekomendacja przeciw stosowaniu	Lewetiracetam, meksyletyna	-																																	
<p>PTBB 2014a, PTBB 2014b Zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego Wytyczne oparte o przegląd literatury i konsensus ekspercki (brak szczegółowego opisu metodologii)</p>	<p>Lekami pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TLPD (amitryptylina, imipramina) lub SNRI (wenlafaksyna lub duloksetyna), • pregabalina lub gabapentyna, • lidokaina podawana miejscowo, • analgetyki opioidowe lub tramadol. <p>Karbamazepina i okskarbazepina – tyko w neuralgii trójdzielnej.</p> <p>Jeśli leczenie pierwszego wyboru jest skuteczne (zmniejszenie nasilenia bólu, o co najmniej połowę) powinno być kontynuowane odpowiednio długo. Jeśli skuteczność nie jest wystarczająco dobra należy dodać kolejny lek pierwszego wyboru. Jeśli leczenie lekiem pierwszego wyboru nie jest skuteczne należy zmienić lek na inny pierwszego wyboru.</p> <p>Brak skuteczności leków pierwszego wyboru stosowanych pojedynczo lub w kombinacji w odpowiednio dużej dawce jest wskazaniem do podjęcia prób leczenia lekami drugiego i trzeciego wyboru.</p> <p>Leczenie farmakologiczne, tam gdzie jest to możliwe, powinno być uzupełnione leczeniem niefarmakologicznym.</p> <p><u>Zalecenia typu zespołu bólu neuropatycznego</u> <u>Neuralgia pólpaścowa</u> Z wielu leków o udokumentowanej skuteczności w PHN na pierwszym miejscu poleca się poleca się: pregabalinę, gabapentynę, 8% kapsaicynę, 5% lignokainę w plastrach, amitryptylinę i opioidy. Wybór pierwszego leku powinien być dokonany na podstawie nasilenia i charakterystyki bólu, a także współistniejących objawów i chorób. W przypadku braku skuteczności kolejnych pojedynczych leków możliwe jest zastosowanie farmakoterapii skojarzonej, łącząc leki z różnych grup terapeutycznych</p> <p><u>Zespół wielobjawowego bólu miejscowego</u> Dane z dotychczasowych badań oceniających skuteczność różnych leków nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych zaleceń co do kolejności ich stosowania.</p>																																		

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
	<p>W przypadku braku skuteczności opioidów i innych leków polecanych w bólu neuropatycznym oraz w szczególnych przypadkach i przy określonych wskazaniach można sięgać po wiele innych, takich jak leki obniżające napięcie mięśniowe czy bifosfoniany, a nawet po terapie inwazyjne, jak blokady współczulne</p> <p><u>Bolesna polineuropatia cukrzycowa</u></p> <p>Lekami pierwszego wyboru w leczeniu bolesnej polineuropatii cukrzycowej są: TLPD, pregabalina i gabapentyna, oraz duloksetyna i wenlafaksyna ER.</p> <p>Lekami drugiego wyboru w leczeniu bolesnej polineuropatii cukrzycowej są: tramadol i silne opioidy.</p> <p>Jeśli lek pierwszego wyboru jest nieskuteczny lub pojawiły się działania niepożądane zaleca się zmianę leku na inny pierwszego wyboru, z innej grupy terapeutycznej. W przypadku braku skuteczności wyboru, najlepiej o innym mechanizmie działania; zmiana na lek II wyboru (również najlepiej na lek o innym mechanizmie działania); dodanie innego leku I lub II wyboru z zachowaniem zasad racjonalnej farmakoterapii.</p> <p><u>Neuralgia trójdzielna</u></p> <p>Lekiem pierwszego wyboru w NT jest karbamazepina. W przypadku złej tolerancji karbamazepiny lub istnienia przeciwwskazań do jej stosowania, należy podjąć próbę leczenia okskarbazepiną lub innym lekiem stosowanym w leczeniu bólu neuropatycznego.</p> <p>W przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne należy rozważyć możliwość leczenia inwazyjnego.</p> <p><u>Ból po amputacji</u></p> <p>Mimo braku jednoznacznych dowodów skuteczności w farmakoterapii bólu k kuta i bólu fantomowego, poleca się leki o udokumentowanej skuteczności w innych rodzajach bólu neuropatycznego, w tym: amitryptylinę, gabapentynę, pregabalinę, tramadol, silne opioidy, kalcytoninę i wlewy lidokainy.</p> <p><u>Przetrwwały ból pooperacyjny i pourazowy</u></p> <p>W celu zmniejszenia ryzyka rozwoju przetrwalego bólu pooperacyjnego zaleca się zastosowanie: technik znieczulenia regionalnego: infiltracji rany pooperacyjnej lekiem znieczulenia miejscowego; blokady przykręgowej do zabiegów w zakresie gruczołu piersiowego; ciągłego znieczulenia zewnątrzoponowego do zabiegów w zakresie klatki piersiowej oraz jamy brzusznej; gabapentyny lub pregabaliny w okresie okołoperacyjnym.</p> <p>Pomimo małego stopnia wiarygodności danych zaleca się stosowanie dożylnych wlewów z lidokainą u pacjentów z grup ryzyka.</p> <p>Pomimo małego stopnia wiarygodności danych w leczeniu przetrwalego bólu pooperacyjnego zaleca się: wdrożenie postępowania przyczynowego jeżeli jest to możliwe np. odbarczenie lub zespolenie uszkodzonego nerwu; postępowanie wg zaleceń leczenia bólu neuropatycznego; w przypadku bólu zlokalizowanego zastosowanie 5% lidokainy w postaci plastra w monoterapii lub w połączeniu z lekami stosowanymi systemowo</p> <p><u>Ból neuropatyczny u chorych na nowotwór</u></p> <p>W przypadku bólu neuropatycznego o umiarkowanym nasileniu lekiem zaleca się rozpoczęcie leczenia przeciwbólowego od tramadolu, a bólu o silnym nasileniu – od silnego opioidu.</p> <p>Poprawę skuteczności terapii lub zmniejszenie dawki stosowanych opioidów można osiągnąć przez dołączenie pregabaliny lub gabapentyny. W leczeniu bólu towarzyszącego bolesnej polineuropatii po chemioterapii zaleca się duloksetynę lub wenlafaksynę.</p> <p><u>Bolesne neuropatie w przebiegu infekcji wirusem HIV</u></p> <p>Jako leczenie BNC-HIV zaleca się stosowanie 8% kapsaicyny w postaci plastrów oraz, mimo małego stopnia wiarygodności danych, gabapentyny i lamotryginy.</p> <p>Ze względu na negatywne wyniki dotychczasowych badań nie zaleca się stosowania amitryptyliny, pregabaliny oraz 5% lidokainy w postaci plastrów.</p> <p><u>Ból ośrodkowy</u></p> <p>Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu bólu ośrodkowego jest pregabalina. U osób z depresją, lękiem i bezsennością, po uwzględnieniu przeciwwskazań, lekiem z wyboru może być amitryptylina lub inny TLPD.</p>
<p>NICE 2014 (wytyczne z 2013 r. aktualizacja w grudniu 2014). National Institute for Health and Clinical Excellence, Leczenie farmakologiczne bólu neuropatycznego u pacjentów dorosłych</p> <p>Rekomendacje oparte o przegląd systematyczny, analizę HTA i konsensus ekspercki</p>	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia bólu neuropatycznego (z wyłączeniem neuralgii nerwu trójdzielnego):</p> <p>Jako leczenie z wyboru rekomendowana jest amitryptylina, duloksetyna, gabapentyna lub pregabalina. Jeśli terapia jednym nie przynosi rezultatów, należy przeprowadzić zmianę na jeden z trzech pozostałych.</p> <p>Można rozważyć tramadol w przypadku terapii ratunkowe</p> <p>Można rozważyć maść kapsaicynową u pacjentów z zlokalizowanym bólem neuropatycznym, jeśli pacjent nie toleruje, bądź chce uniknąć leczenie doustnego.</p> <p>Leczenie „nierekomendowane” (z wyjątkiem sytuacji, gdy zalecone zostały przez specjalistę): ekstrakt z konopii siewnych, kapsaicyna (plastry lecznicze), lakoamid, lamotrygina, lewetiracetam, morfina, oksykodon, okskarbazepina, topiramát, tramadol (stosowanie długoterminowe), wenlafaksyna.</p> <p>Karbamazepina zalecana jest w jako lek I-go rzutu neuralgii nerwu trójdzielnego (wskazanie rejestracyjne).</p>

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p>GMMMG 2014 Greater Manchester Medicines Management Group Konsensus ekspercki na podstawie zaleceń NICE</p>	<p>Przedstawiono uogólnione wskazania, jaki rodzaj terapii lekowej należy stosować we wszystkich odmianach bólu neuropatycznego (z wyjątkiem neuralgii nerwu trójdzielnego).</p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <p>Rekomenduje się doustne podanie amitryptyliny:</p> <p>- amitryptylina: należy zacząć od dawki 10 mg. Można ją stopniowo zwiększać do dawki efektywnej dla danej osoby. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć doustne podanie imipraminy lub nortryptyliny jako postępowanie alternatywne.</p> <p><u>II linia leczenia</u></p> <p>Jeśli po leczeniu pierwszoliniowym nie została zaobserwowana poprawa, mimo zwiększenia dawek do maksymalnych, konieczne jest wdrożenie leczenia 2 linii. Można w nim zaproponować zamiannę leku dotychczas stosowanego na gabapentynę. W przypadku nieskuteczności gabapentyny lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych należy rozważyć podanie pregabaliny.</p> <p><u>III linia leczenia</u></p> <p>Jeśli dotychczasowe leczenie okazało się nieefektywne, można zastosować amitryptylinę w leczeniu skojarzonym.</p> <p><u>IV linia leczenia</u></p> <p>W przypadku braku skuteczności leków trzeciego rzutu można rozważyć podanie duloksetyny.</p> <p>Z wyjątkiem specjalistycznych zaleceń, kapsaicyna (plastry lecznicze), lakoamid, lamotrygina, lewetiracetam, morfina, oksykodon, okscarbazepina, topiramát, tramadol (stosowanie długoterminowe), wenlafaksyna, ekstrakt z konopii siewnych nie powinny stanowić rutynowo przepisanych terapii, z wyjątkiem specjalistycznych zaleceń.</p> <p>Karbamazepina zalecana jest w jako lek I-go rzutu neuralgii nerwu trójdzielnego (wskazanie rejestracyjne).</p>
<p>MEHT 2014 Mid Essex Hospital Services NHS Trust Wytyczne leczenia farmakologicznego dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym Konsensus ekspercki na podstawie zaleceń NICE</p>	<p>Leczenie bólu neuropatycznego (w zaburzeniach uogólnionych):</p> <p><u>I linia leczenia:</u> amitryptylina lub nortryptylina; duloksetyna <u>II linia leczenia:</u> gabapentyna <u>III linia leczenia:</u> pregabalina.</p> <p>Leczenie zlokalizowanego bólu neuropatycznego: lidokaina (miejscowo), kapsaicyna (miejscowo)</p>
<p>LMSG 2014 Leicestershire and Rutland Clinical Commissioning Groups Wytyczne leczenia farmakologicznego dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym Konsensus ekspercki na podstawie zaleceń NICE</p>	<p>Leczenie bólu neuropatycznego (w zaburzeniach uogólnionych):</p> <p><u>I linia leczenia:</u> leki przeciwdepresyjne: amitryptylina/nortryptylina lub duloksetyna <u>II linia leczenia:</u> gabapentyna lub pregabalina.</p> <p>Karbamazepina wskazana jest jako lek I-rzutu w jedynie leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego.</p>
<p>SIGN 2013 Scottish Intercollegiate Guidelines Network Zalecenia dotyczące leczenia przewlekłego bólu neuropatycznego Rekomendacje oparte o przegląd systematyczny, analizę HTA i konsensus ekspercki</p>	<p>Wytyczne wskazują amitryptylinę i gabapentynę jako leki pierwszego rzutu zalecane w leczeniu bólu neuropatycznego. Pregabalina stanowi alternatywną opcję w przypadku braku tolerancji lub skuteczności pierwszego rzutu (siła zaleceń A: – dowody o wysokiej jakości)</p> <p>Jako terapie alternatywne, wytyczne wskazują inne leki z grupy TLPD (imipramina, nortryptylina) oraz duloksetynę i karbamazepinę (siła zaleceń dla stosowania karbamazepiny: B – dowody średniej jakości).</p>
Leczenie bólu neuropatycznego u pacjentów z chorobą nowotworową	

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p>ASCO 2014 American Society of Clinical Oncology Clinical Rekomendacje oparte o przegląd systematyczny, analizę HTA i konsensus ekspercki</p>	<p>Ze względu na brak wysokiej jakości spójnych dowodów w odniesieniu do zapobiegania i leczenia neuropatii obwodowej wywołanej przez chemioterapię nie możliwości wskazania technologii rekomendowanej.</p> <p>Biorąc pod uwagę dostępność badań, najlepsze dostępne dowody wspierają umiarkowane zalecenia dla zastosowania duloksetyny.</p> <p>Wytyczne zwracają uwagę na niekonkluzywność i ograniczoną jakość dowodów dla skuteczności trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (np. nortryptylina, amitryptylina, dezypramina), gabapentyny, leków działających miejscowo zawierających: baklofen, amitryptylinę, ketaminę, niemniej panel ekspercki wskazuje na możliwość ich stosowania w wybranych przypadkach, ze względu na ich ugruntowaną skuteczność w leczeniu innych neuropatii oraz ograniczone opcje terapeutyczne w leczeniu neuropatii obwodowej wywołanej przez chemioterapię. Zalecenia wskazują na konieczność dalszych badań w tym zakresie.</p>
<p>Ciałkowska-Rysz 2014 Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby 2014 Wytyczne eksperckie, Brak szczegółowego opisu metodologii</p>	<p>Karbamazepina</p> <p><u>Wytyczne zalecają zastosowanie karbamazepiny i gabapentyny (w terapii z opioidem) w przypadku bólu neuropatycznego.</u></p> <p>W bólu o mechanizmie neuropatycznym stosuje się większość leków opioidowych w połączeniu z lekiem przeciwdrgawkowym. Lekami o udowodnionej skuteczności w bólu neuropatycznym są karbamazepina, gabapentyna i pregabalina.</p>
<p>NCCN 2014 (wersja 2) National Comprehensive Cancer Network, 2014 Leczenie dorosłych pacjentów z bólem nowotworowym Rekomendacje oparte o przegląd systematyczny i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Leki przeciwdepresyjne oraz przeciwdrgawkowe</u></p> <p>Wytyczne zalecają zastosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz przeciwdrgawkowych w leczeniu wspomagającym bólu nowotworowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przykłady stosowanych leków ekstrapolowano na podstawie skuteczności uzyskanej w leczeniu nienowotworowego bólu neuropatycznego; - leki przeciwdepresyjne oraz przeciwdrgawkowe stosowane są często w terapii adjuwantowej z opioidami. <p>Jako przykłady zaleczanych leków przeciwdepresyjnych wskazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, imipramina, dezypramina, nortryptylina) – Aminy trzeciorzędowe (np. amitryptylina, imipramina) mogą wykazywać wyższą skuteczność niż aminy drugorzędowe (nortryptylina, dezypramina) przy czym są lepiej tolerowane. Ryzyko wystąpienia antycholinergicznym zdarzeń niepożądanych jest większe podczas stosowania imipraminy i amitryptyliny. - duloksetyna - wenlafaksyna <p>Uwaga: leki z grup SNRI, SSRI mogą hamować konwersję tamoksifenu do aktywnych metabolitów i tym samym obniżać jego skuteczność.</p> <p>Jako przykłady zaleczanych leków przeciwdrgawkowych wskazują:</p> <ul style="list-style-type: none"> - gabapentynę – dawka startowa nocna 100–300mg, docelowo do 900–3600mg dziennie, podzielone na 2 lub 3 mniejsze dawki. Zwiększanie dawki o 50–100% co 3 dni. Możliwe wolniejsze zwiększanie dawki dla osób starszych, bądź poważnie osłabionych. Dawka powinna być indywidualnie dopasowana dla osób z niewydolnością nerek. - pregabalinę – dawka początkowa 50mg 3 razy dziennie, docelowo 100mg 3 razy dziennie. Możliwe wolniejsze zwiększanie dawki dla osób starszych, bądź poważnie osłabionych. Dawka powinna być indywidualnie dopasowana dla osób z niewydolnością nerek. Pregabalina jest skuteczniej przyswajana przez układ pokarmowy niż gabapentyna. Dawka może wzrosnąć do 600 mg dziennie, podzielona na 2–3 mniejsze w ciągu dnia. <p>Wytyczne nie wymieniają bezpośrednio karbamazepiny wśród terapii zaleczanych. Wskazują, iż można rozważyć zastosowanie innych leków przeciwdrgawkowych, wykazujących skuteczność w leczeniu nienowotworowego bólu neuropatycznego.</p> <p>Kategoria dowodów: 2a (w oparciu o dowody niższej jakości, jednolity konsensus NCCN w ocenie zasadności interwencji)</p>

Ponadto odnaleziono dwa przeglądy wytycznych dotyczących leczenia bólu neuropatycznego u pacjentów z chorobą nowotworową oraz leczenia neuropatii cukrzycowej. Zestawienie wyników przeglądów przedstawia poniższa tabela.

Tabela 11. Wyniki przeglądu wytycznych narodowych.

Referencje przeglądu	Opis
<p>Piano 2014 Przegląd wytycznych narodowych (National Clinical Practice Guidelines) dotyczących leczenia bólu neuropatycznego pacjentów</p>	<p>Cel przeglądu: analiza jakości oraz wyników narodowych wytycznych dotyczących leczenia bólu neuropatycznego u pacjentów z chorobą nowotworową.</p> <p>Wyniki: Do przeglądu włączono 9 opracowań z krajów europejskich, w których odnaleziono zalecenia dotyczące leczenia neuropatycznego bólu nowotworowego. <u>Wszystkie dokumenty wskazują amitryptylinę jako leczenie pierwszego rzutu, 6 wytycznych wskazuje również</u></p>

z chorobą nowotworową	<p><u>gabapentyne</u>. Jedynie 30/163 (18%) przywoływanych dowodów stanowiły badania dotyczące pacjentów z chorobą nowotworową.</p> <p>Żaden z włączonych dokumentów nie wskazuje leków przeciwdrgawkowych takich jak karbamazepina, fenytoina, walproinian sodu jako terapii zalecanej w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z chorobą nowotworową.</p> <p>Autorzy przeglądu konkludują, iż większość wytycznych swoje zalecenia opiera na wynikach ekstrapolowanych z badań dotyczących bólu neuropatycznego nienowotworowego oraz wskazuje na potrzebę opracowania wytycznych ściśle opartych o wyniki dla pacjentów onkologicznych.</p>
<p>Sun 2015 Przegląd wytycznych dotyczących leczenia neuropatii cukrzycowej</p>	<p>Cel przeglądu: analiza jakości oraz wyników wytycznych dotyczących leczenia neuropatii cukrzycowej. Wyszukiwaniem objęto publikacje od czerwca 2004 do czerwca 2014 r.</p> <p>Wyniki: Do przeglądu włączono 13 opracowań, <u>12/13 opracowań wskazuje amitryptylinę jako interwencję rekomendowaną w leczeniu neuropatii cukrzycowej</u> (8 jako leczenie pierwszego rzutu, 1 jako druga linia leczenia, 3 nie określają linii terapii).</p> <p>Karbamazepina jako interwencja rekomendowana wymieniona jest w 5/12 opracowań (1 wytyczne wskazują na zastosowanie w IV linii leczenia). 3 rekomendacje określają karbamazepinę jako niezalecaną w leczeniu neuropatii cukrzycowej.</p> <p>Analiza jakości wskazuje na ograniczoną jakość większości włączonych wytycznych. Szczegółowa analiza porównawcza wykazała, iż dostarczane zalecenia nie są spójne w zakresie terapii neuropatii cukrzycowej, co może powodować trudności w zakresie doboru odpowiedniego leczenia.</p>

2.5.2. Dyskopatie

Przeprowadzono aktualizację wytycznych dotyczących stosowania diklofenaku w leczeniu dyskopatii, schorzeń krążka międzykręgowego, bólu lędźwiowo-krzyżowego. Odnaleziono 2 opracowania: SIGN 2013 oraz CDL 2014 z zakresu leczenia dolnego odcinka kręgosłupa oraz 1 zalecenia dotyczące terapii początkowej i diagnostyki urazów rdzenia kręgowego (NICE 2016).

Wytyczne wskazują na zasadność stosowania NLPZ w kontroli stanów bólowych oraz zapalnych dolnego odcinka kręgosłupa, przy czym podkreślają konieczność zwrócenia uwagi na ryzyko wystąpienia zaburzeń układu krążenia i przewodu pokarmowego.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 12. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące terapii bólu dolnego odcinka kręgosłupa.

Autorzy, przedmiot i metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja
<p>CDL 2014 Colorado Department of Labor and Employment, Division of Workers' Compensation (Division)</p> <p>Rekomendacje oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p>Zastosowanie NLPZ jest zasadne w kontroli stanów bólowych oraz zapalnych.</p> <p>Przewlekłe stosowanie NLPZ nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz krwawień żołądkowo-jelitowych.</p>
<p>SIGN 2013 Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia przewlekłego bólu neuropatycznego</p> <p>Rekomendacje oparte o przegląd systematyczny, analizę HTA i konsensus ekspercki</p>	<p>Wytyczne wskazują na skuteczność NLPZ w leczeniu przewlekłego nieswoistego bólu dolnego odcinka oraz kręgosłupa, przy czym podkreślają konieczność zwrócenia uwagi na ryzyko wystąpienia zaburzeń układu krążenia i przewodu pokarmowego (siła zaleceń: B – dowody średniej jakości).</p>
<p>NICE 2016 National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Rekomendacje dotyczące leczenia (terapia wstępna) i diagnostyki urazów rdzenia kręgowego</p> <p>Rekomendacje oparte o przegląd systematyczny literatury i konsensus ekspercki</p>	<p><u>Deksametazon i NLPZ</u></p> <p>Brak jest dowodów na skuteczność stosowania deksametazonu lub leków z grupy NLPZ w leczeniu ostrego urazu rdzenia kręgowego (działanie neuroprotektoryjne, terapia wstępna).</p>

2.5.3. Postępujące kostniejące zapalenie mięśni

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych wytycznych w zakresie leczenia postępującego kostniejącego zapalenia mięśni.

3. Analiza kliniczna

3.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitik AOTMiT przeprowadził wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (28-30.05.2016), ograniczając wyszukiwanie od daty ostatniego wyszukiwania Agencji w raporcie AOTM-RK-434-23/2013, tj. grudzień 2013 r. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

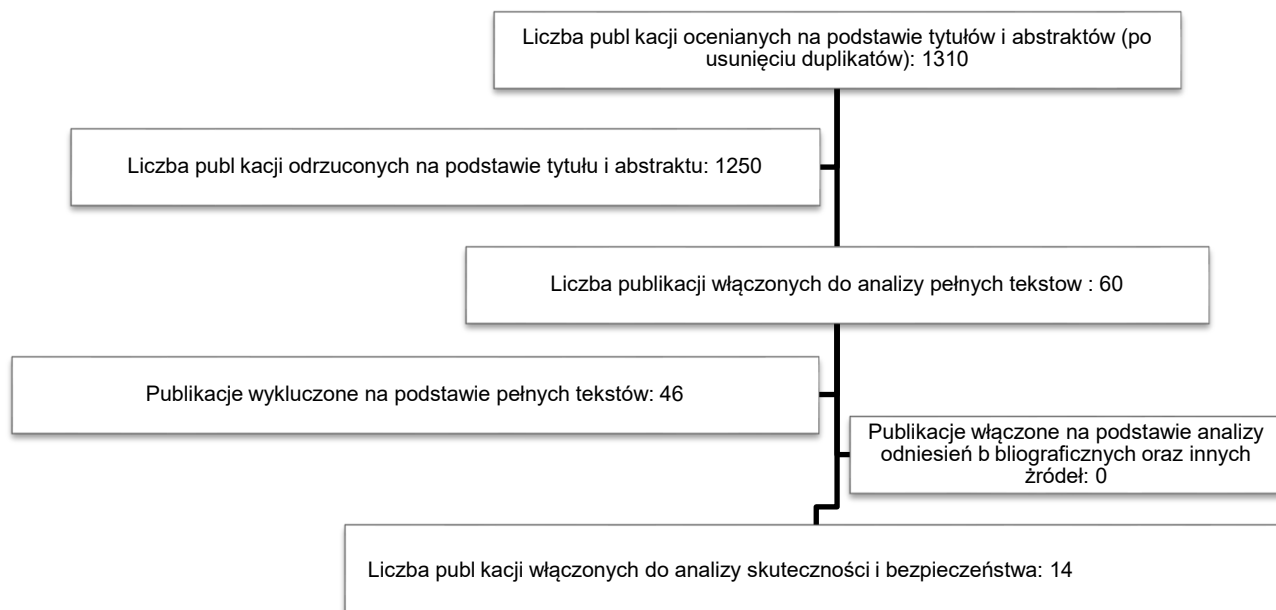
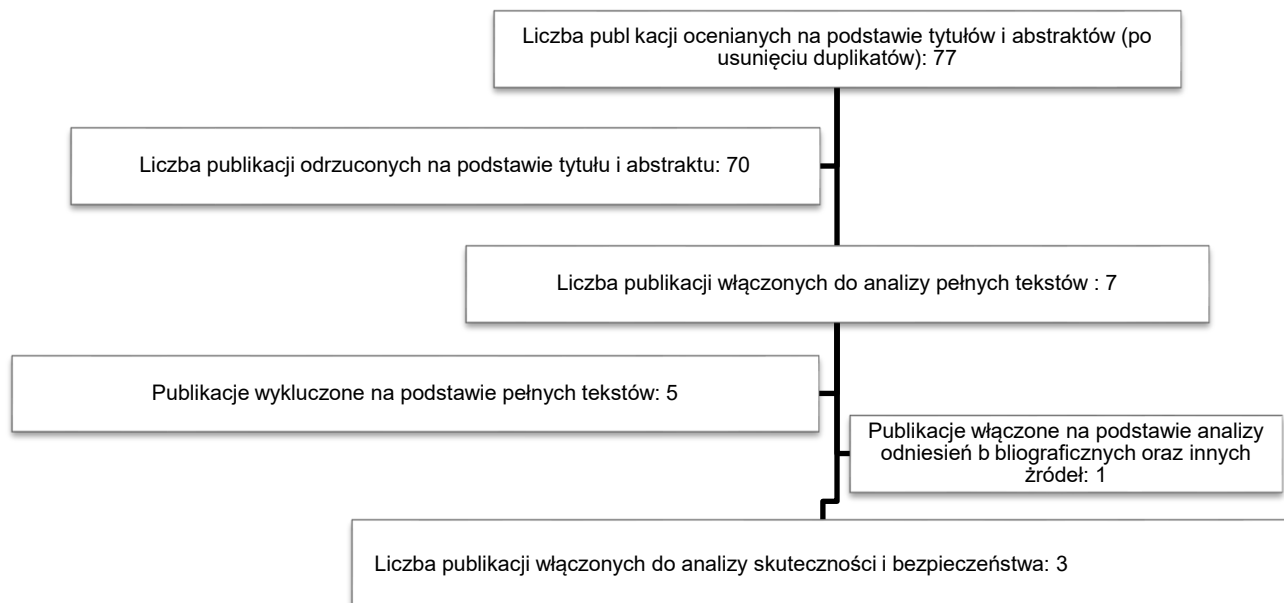
Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

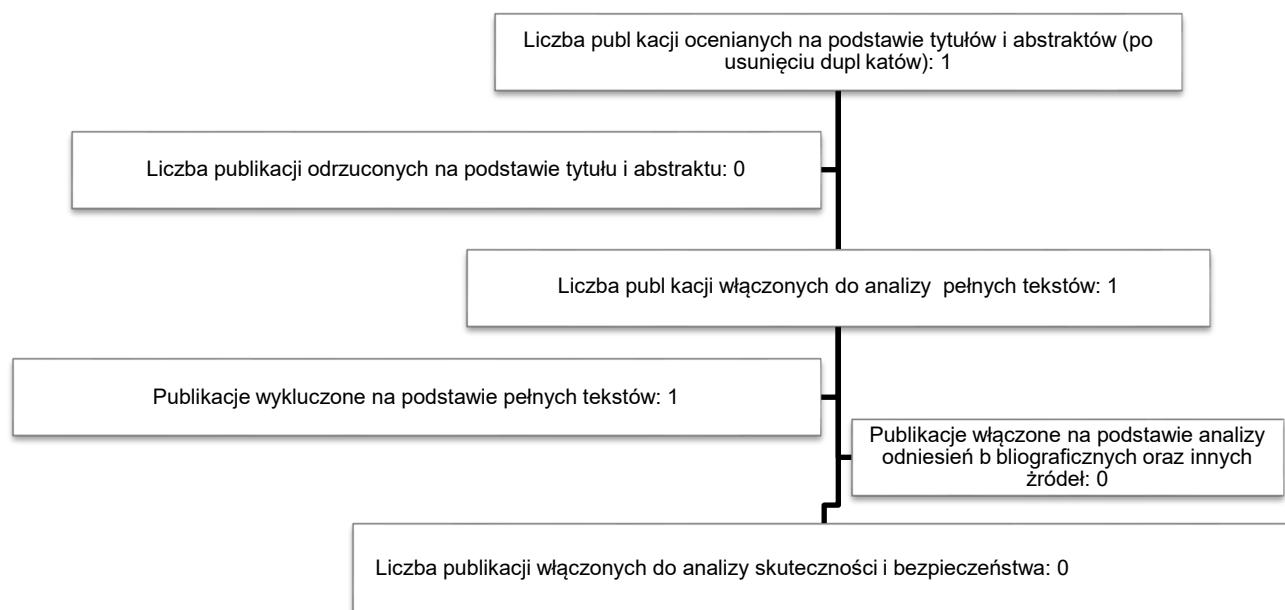
Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 13. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja, interwencja:</u> pacjenci z bólem neuropatycznym, neuralgią – amitryptylina, karbamazepina; kostniejącym zapaleniem mięśni – klodronian, dyskopatia - diklofenak	Włączano wyłącznie publikacje, w których co najmniej 50% pacjentów włączonych do badania stanowili pacjenci zgodni z ocenianą populacją
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany komparator	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączono badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania, zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA amitryptylina, karbamazepina w leczeniu neuralgii, bólu neuropatycznego**Schemat 2. Diagram PRISMA – diklofenak w leczeniu dyskopatii**

Schemat 3. Diagram PRISMA – klodronian disodowy w leczeniu kostniejącego zapalenia mięśni**3.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa****3.2.1. Neuralgia, ból neuropatyczny – amitryptylina, karbamazepina**

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny oceniano w leczeniu neuralgii i bólu neuropatycznego. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania karbamazepiny oceniano w leczeniu neuralgii i bólu neuropatycznego w przypadkach innych niż określone Charakterystyce Produktu Leczniczego.

W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono:

- 2 przeglądy dotyczące skuteczności amitryptyliny (Moore 2015) i karbamazepiny (Wiffen 2014) w leczeniu bólu neuropatycznego;
- 8 przeglądów systematycznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu różnego typu bólu neuropatycznego: bólu neuropatycznego ogółem (Finnerup 2015); bólu neuropatycznego w przebiegu choroby Fabry'ego (Schuller 2016); w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z rdzeniowym bólem pourazowym (2 przeglądy: Mehta 2015, Guy 2015); w leczeniu neuralgii półpaścowej i innych rzadziej występujących neuropatii (Snedecor 2014a); neuropatii indukowanej chemioterapią (Chu 2015); neuropatii cukrzycowej (Snedecor 2014b); bólu fantomowego po amputacji kończyny (McCormick 2014).

Zestawienie wyników przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 14. Zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych wg substancji czynnych.

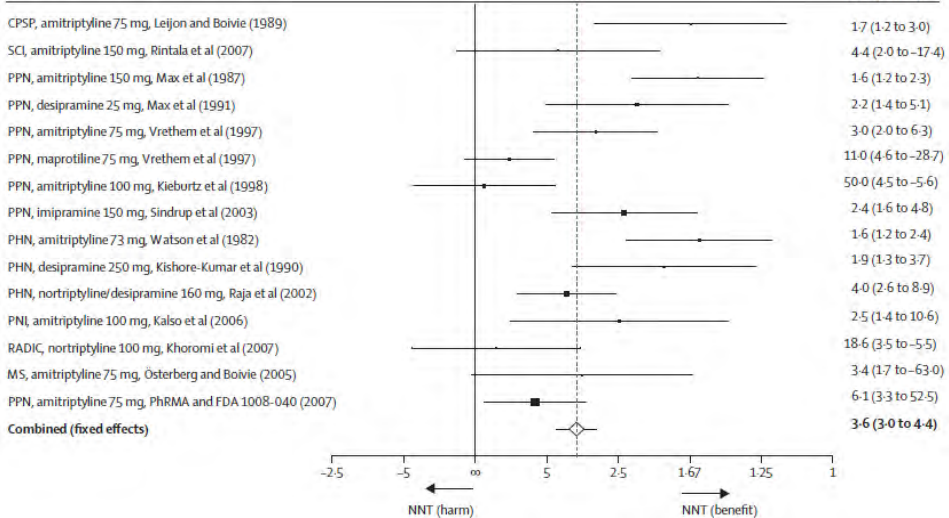
Przegląd/Metodyka przeglądu	Opis
Amitryptylina	
<p>Moore 2015 (aktualizacja przeglądu z 2012 r.) Źródło finan: niezależne Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amitryptyliny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego Populacja: dorośli pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym Interwencja: amitryptylina Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo Punkty końcowe: redukcja napięcia</p>	<p>Wyniki: W analizie uwzględniono 17 badań RCT (1342 pacjentów). Analizy dokonano na trzech poziomach jakości dowodów: - pierwszy obejmował badania najwyższej jakości, obarczone minimalnym ryzykiem błędu, uwzględniające najbardziej aktualne standardy oceny bólu, z analizą zgodną z intencją leczenia ITT bez ekstrapolacji wyników pacjentów wykluczonych z badania, prowadzone w schemacie grup równoległych, liczące przynajmniej 200 uczestników, trwające co najmniej 8 tygodni. - drugi obejmował dane z badań, które nie spełniły jednego lub kilku warunków przedstawionych w punkcie pierwszym, liczących co najmniej 200 uczestników. - trzeci obejmował dane z badań liczących mniej niż 200 uczestników lub badań, których błędy metodologiczne ograniczały interpretację wyników. Badania włączone do analizy skuteczności amitryptyliny należały do trzeciego poziomu ze względu na czas trwania, liczbę uczestników oraz opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania etc. Nie odnotowano i.s. różnic w ocenie redukcji bólu między amitryptyliną vs. placebo w większości włączonych badań. Znamienne przewagę raportowano jedynie w 2/7 badań (badania</p>

Przegląd/Metodyka przeglądu	Opis																																																																																																																																				
<p>bólu o co najmniej 30%, 50%, wyniki w skali ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia w ocenie pacjenta</p> <p>Metodyka: włączano badania RCT, o co najmniej 4-tygodniowym czasie trwania, analiza ilościowa</p> <p>Data odcięcia wyszukiwania: publikacje do marca 2015 r.,</p>	<p>bardzo niskiej jakości). Nie notowano znamiennej przewagi amitriptyliny w ocenie z aktywnymi komparatorami.</p> <p>U większości pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego: u 55% pacjentów przyjmujących amitriptylinę vs. 36% przyjmujących placebo (RR=1,54, [95% CI: 1,32 do 1,81]). Nie odnotowano różnic w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz liczby wykluczonych pacjentów (na podstawie badań bardzo niskiej jakości).</p> <p>Wnioski autorów: autorzy przeglądu wskazują, iż amitriptylina od wielu lat stanowi pierwszą linię leczenia pierwszego bólu neuropatycznego. Brak jednoznacznych dowodów wysokiej jakości, potwierdzających skuteczność amitriptyliny należy zestawić z wieloletnią praktyką jej stosowania w terapii bólu neuropatycznego. Nie odnaleziono również dowodów na brak efektywności amitriptyliny. Według autorów, amitriptylina powinna być nadal stosowana w leczeniu bólu neuropatycznego, trzeba jednak pamiętać, iż w istocie tylko niewielka część pacjentów może osiągnąć zadowalającą redukcję natężenia bólu.</p> <p>Na poniższych wykresach przedstawiono szczegółowe wyniki analiz przedstawionych w przeglądzie.</p> <p>Wykres 1. Porównanie amitriptylina vs. placebo, ocena skuteczności klinicznej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Amitriptyline Events</th> <th>Amitriptyline Total</th> <th>Placebo Events</th> <th>Placebo Total</th> <th>Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">1.1.1 Painful diabetic neuropathy</td> </tr> <tr> <td>Anon 2000</td> <td>37</td> <td>88</td> <td>24</td> <td>81</td> <td>1.42 [0.94, 2.15]</td> </tr> <tr> <td>Max 1992</td> <td>18</td> <td>38</td> <td>10</td> <td>46</td> <td>2.18 [1.15, 4.14]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.1.2 Postherpetic neuralgia</td> </tr> <tr> <td>Max 1988</td> <td>10</td> <td>34</td> <td>2</td> <td>25</td> <td>3.68 [0.88, 15.33]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.1.3 Mixed neuropathic pain</td> </tr> <tr> <td>Vrethem 1997</td> <td>12</td> <td>35</td> <td>1</td> <td>35</td> <td>12.00 [1.65, 87.39]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.1.4 Cancer-related neuropathic pain</td> </tr> <tr> <td>Kautio 2008</td> <td>3</td> <td>17</td> <td>4</td> <td>16</td> <td>0.71 [0.19, 2.67]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.1.5 HIV-related neuropathic pain</td> </tr> <tr> <td>Shlay 1998</td> <td>13</td> <td>58</td> <td>12</td> <td>53</td> <td>0.99 [0.50, 1.97]</td> </tr> <tr> <td colspan="6">1.1.6 Post-stroke pain</td> </tr> <tr> <td>Leijon 1989</td> <td>5</td> <td>15</td> <td>1</td> <td>15</td> <td>5.00 [0.66, 37.85]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wykres 2. Porównanie amitriptylina vs. placebo, wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or subgroup</th> <th>Amitriptyline n/N</th> <th>Placebo n/N</th> <th>Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI</th> <th>Weight</th> <th>Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anon 2000</td> <td>59/87</td> <td>38/81</td> <td>1.45 [1.10, 1.90]</td> <td>42.4 %</td> <td>1.45 [1.10, 1.90]</td> </tr> <tr> <td>Cardenas 2002</td> <td>43/44</td> <td>36/40</td> <td>1.09 [0.97, 1.22]</td> <td>40.6 %</td> <td>1.09 [0.97, 1.22]</td> </tr> <tr> <td>Kautio 2008</td> <td>2/17</td> <td>0/16</td> <td>4.72 [0.24, 91.41]</td> <td>0.6 %</td> <td>4.72 [0.24, 91.41]</td> </tr> <tr> <td>Leijon 1989</td> <td>14/15</td> <td>7/15</td> <td>2.00 [1.15, 3.49]</td> <td>7.5 %</td> <td>2.00 [1.15, 3.49]</td> </tr> <tr> <td>Shlay 1998</td> <td>6/71</td> <td>2/65</td> <td>2.75 [0.57, 13.13]</td> <td>2.2 %</td> <td>2.75 [0.57, 13.13]</td> </tr> <tr> <td>Vrethem 1997</td> <td>24/35</td> <td>6/33</td> <td>3.77 [1.77, 8.05]</td> <td>6.7 %</td> <td>3.77 [1.77, 8.05]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>269</td> <td>250</td> <td>1.54 [1.32, 1.81]</td> <td>100.0 %</td> <td>1.54 [1.32, 1.81]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: 148 (Amitriptyline), 89 (Placebo) Heterogeneity: Chi² = 44.85, df = 5 (P<0.00001); I² = 89% Test for overall effect: Z = 5.32 (P < 0.00001) Test for subgroup differences: Not applicable</p>	Study or Subgroup	Amitriptyline Events	Amitriptyline Total	Placebo Events	Placebo Total	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	1.1.1 Painful diabetic neuropathy						Anon 2000	37	88	24	81	1.42 [0.94, 2.15]	Max 1992	18	38	10	46	2.18 [1.15, 4.14]	1.1.2 Postherpetic neuralgia						Max 1988	10	34	2	25	3.68 [0.88, 15.33]	1.1.3 Mixed neuropathic pain						Vrethem 1997	12	35	1	35	12.00 [1.65, 87.39]	1.1.4 Cancer-related neuropathic pain						Kautio 2008	3	17	4	16	0.71 [0.19, 2.67]	1.1.5 HIV-related neuropathic pain						Shlay 1998	13	58	12	53	0.99 [0.50, 1.97]	1.1.6 Post-stroke pain						Leijon 1989	5	15	1	15	5.00 [0.66, 37.85]	Study or subgroup	Amitriptyline n/N	Placebo n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Anon 2000	59/87	38/81	1.45 [1.10, 1.90]	42.4 %	1.45 [1.10, 1.90]	Cardenas 2002	43/44	36/40	1.09 [0.97, 1.22]	40.6 %	1.09 [0.97, 1.22]	Kautio 2008	2/17	0/16	4.72 [0.24, 91.41]	0.6 %	4.72 [0.24, 91.41]	Leijon 1989	14/15	7/15	2.00 [1.15, 3.49]	7.5 %	2.00 [1.15, 3.49]	Shlay 1998	6/71	2/65	2.75 [0.57, 13.13]	2.2 %	2.75 [0.57, 13.13]	Vrethem 1997	24/35	6/33	3.77 [1.77, 8.05]	6.7 %	3.77 [1.77, 8.05]	Total (95% CI)	269	250	1.54 [1.32, 1.81]	100.0 %	1.54 [1.32, 1.81]
Study or Subgroup	Amitriptyline Events	Amitriptyline Total	Placebo Events	Placebo Total	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI																																																																																																																																
1.1.1 Painful diabetic neuropathy																																																																																																																																					
Anon 2000	37	88	24	81	1.42 [0.94, 2.15]																																																																																																																																
Max 1992	18	38	10	46	2.18 [1.15, 4.14]																																																																																																																																
1.1.2 Postherpetic neuralgia																																																																																																																																					
Max 1988	10	34	2	25	3.68 [0.88, 15.33]																																																																																																																																
1.1.3 Mixed neuropathic pain																																																																																																																																					
Vrethem 1997	12	35	1	35	12.00 [1.65, 87.39]																																																																																																																																
1.1.4 Cancer-related neuropathic pain																																																																																																																																					
Kautio 2008	3	17	4	16	0.71 [0.19, 2.67]																																																																																																																																
1.1.5 HIV-related neuropathic pain																																																																																																																																					
Shlay 1998	13	58	12	53	0.99 [0.50, 1.97]																																																																																																																																
1.1.6 Post-stroke pain																																																																																																																																					
Leijon 1989	5	15	1	15	5.00 [0.66, 37.85]																																																																																																																																
Study or subgroup	Amitriptyline n/N	Placebo n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI																																																																																																																																
Anon 2000	59/87	38/81	1.45 [1.10, 1.90]	42.4 %	1.45 [1.10, 1.90]																																																																																																																																
Cardenas 2002	43/44	36/40	1.09 [0.97, 1.22]	40.6 %	1.09 [0.97, 1.22]																																																																																																																																
Kautio 2008	2/17	0/16	4.72 [0.24, 91.41]	0.6 %	4.72 [0.24, 91.41]																																																																																																																																
Leijon 1989	14/15	7/15	2.00 [1.15, 3.49]	7.5 %	2.00 [1.15, 3.49]																																																																																																																																
Shlay 1998	6/71	2/65	2.75 [0.57, 13.13]	2.2 %	2.75 [0.57, 13.13]																																																																																																																																
Vrethem 1997	24/35	6/33	3.77 [1.77, 8.05]	6.7 %	3.77 [1.77, 8.05]																																																																																																																																
Total (95% CI)	269	250	1.54 [1.32, 1.81]	100.0 %	1.54 [1.32, 1.81]																																																																																																																																
Karbamazepina																																																																																																																																					
<p>Wiffen 2014 (aktualizacja przeglądu z 2011 r.) Źródła finan.: niezależne Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego i fibromialgii Populacja: dorośli pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym i fibromialgią Interwencja: karbamazepina</p>	<p>Wyniki: do przeglądu włączono 10 badań (9 – typ naprzemienny, 1 – grupy równoległe) o łącznej populacji 480 pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego, neuropatią cukrzycową oraz bólem po udarze mózgu (średni wiek 52–59 lat).</p> <p>Włączone badania grupowano na podstawie oceny ich jakości na trzech poziomach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pierwszy obejmował badania najwyższej jakości, obarczone minimalnym ryzykiem błędów, uwzględniające najbardziej aktualne standardy oceny bólu, z analizą zgodną z intencją leczenia ITT, prowadzone w schemacie grup równoległych, liczące przynajmniej 200 uczestników, trwające co najmniej 8 tygodni; - drugi obejmował dane z badań, które nie spełniły jednego lub kilku warunków z poziomu pierwszego, liczących co najmniej 200 uczestników; - trzeci obejmował dane z badań liczących mniej niż 200 uczestników lub badań, których błędy metodologiczne ograniczały interpretację wyników. 																																																																																																																																				

Przegląd/Metodyka przeglądu	Opis
<p>Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: redukcja natężenia bólu o co najmniej 30%, 50%, wyniki w skali ogólnego wrażenia zmiany stanu zdrowia w ocenie pacjenta (Participant-reported global impression of clinical change)</p> <p>Metodyka: włączano badania RCT, analiza ilościowa</p> <p>Data odcięcia wyszukiwania: publikacje do lutego 2014 r.,</p>	<p>Badania włączone do analizy skuteczności karbamazepiny należały do trzeciego poziomu, większość o krótkim czasie trwania – 4 tyg. lub mniej.</p> <p>Na podstawie analizy 4 badań odnotowano znamienne wyższą skuteczność karbamazepiny vs. placebo w redukcji nasilenia bólu jakiegokolwiek typu. Poprawę raportowano u 61% (56/92) pacjentów, u których podawano karbamazepinę vs. 9% (9/96) w grupie placebo (RR=6,5 [95% CI: 3,4 do 12,2]). Badania porównujące karbamazepinę z aktywnymi komparatorami nie dostarczały wystarczającej ilości danych, aby móc wyciągnąć konkluzywne wnioski.</p> <p>Na podstawie analizy wyników 4 badań wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego notowano i.s. częściej wśród uczestników leczonych karbamazepiną, 65% (113/117) vs. 27% (47/173) w grupie placebo (RR 2,4 [95% CI: 1,9 – 3,1], NNH 2,6 [95% CI: 2,1 – 3,5]). Liczba pacjentów wykluczonych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyniosła 8/263 wśród leczonych karbamazepiną. W grupie placebo nie odnotowywano wykluczeń (0/255). Poważne działania niepożądane nie były zgłaszane regularnie. Wystąpienie ciężkiej wysypki związanej z terapią karbamazepiną obserwowano u 2 pacjentów. Raportowano 5 zgonów pacjentów stosujących karbamazepinę – bez jednoznacznego związku z jej zastosowaniem.</p> <p>Na poniższym wykresie przedstawiono szczegółowe wyniki analiz przedstawionych w przeglądzie.</p> <p>Wykres 3. Porównanie karbamazepina vs. placebo, ocena zmniejszenia natężenie bólu.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: autorzy sugerują prawdopodobną skuteczność karbamazepiny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego z zastrzeżeniem, iż nie odnaleziono badań wysokiej jakości trwających dłużej niż cztery tygodnie. W związku z tym, należy zachować ostrożność w ich interpretacji oraz umiarkowane podejście w ocenie korzyści klinicznych wynikających z zastosowania karbamazepiny wobec innych możliwych interwencji.</p> <p>Ograniczenia: Zgodnie z opisem zakresu przeglądu, wyszukiwanie obejmowało ból neuropatyczny, w tym m.in. leczenie neuralgii nerwu trójdzielnego oraz neuropatii cukrzycowej, które stanowią wskazania rejestracyjne. W związku z tym wyniki skuteczności nie odpowiadają ściśle zakresowi wnioskowanych wskazań.</p>

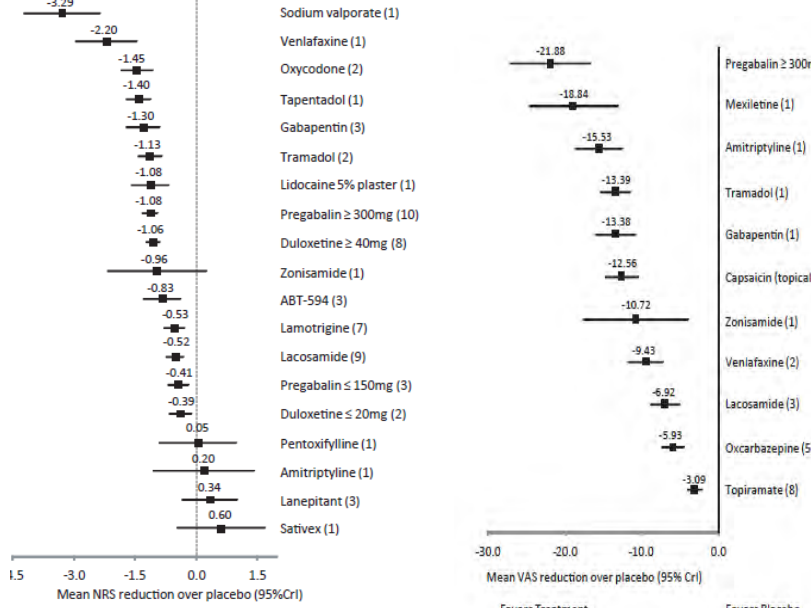
Tabela 15. Zestawienie wyników przeglądów systematycznych dotyczących terapii bólu neuropatycznego różnego typu.

Przegląd/Kryteria selekcji	Opis
Ból neuropatyczny (ogółem)	
<p>Finnerup 2015</p> <p>Źródło finan.: NeuPSIG of the International Association for the Study of Pain.:</p> <p>Cel przeglądu: przegląd metod leczenia bólu neuropatycznego u dorosłych</p> <p>Populacja: pacjenci z bólem neuropatycznym (dzieci i dorośli)</p> <p>Interwencja: dowolna stosowana w leczeniu bólu neuropatycznego</p> <p>Komparatory: placebo lub</p>	<p>Wyniki: ogółem do metaanalizy włączono 229 badań RCT (w tym 12 dla amitryptyliny). Jakość badań określono jako umiarkowaną.</p> <p>Głównym wskaźnikiem oceny skuteczności był NNT (liczba chorych, wymagających leczenia, by u jednego z nich uzyskać przynajmniej 50% ulgę w bólu).</p> <p><u>Najniższe wartości NNT odnotowano dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (w tym amitryptyliny, wykazano podobną skuteczność leków z tej grupy), silnych opioidów, tramadolu i toksyny botulinowej.</u></p> <p>Wartość NNT wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (w tym amitryptylina oceniana w 10/15 analizowanych badań) – 3,6 [95%CI 3,6 – 4,4]; - inhibitory wychwyty serotoniny - 6,4 [95%CI: 5,2 – 8,4] badania dla - duloksetyny (9 z 14 badań); - tramadol, NNT=4,7 [95%CI: 3,5 – 6,7];

Przegląd/Kryteria selekcji	Opis																																		
<p>dowolny aktywny komparator</p> <p>Punkty końcowe pierwszorzędowe: ocena nasilenia bólu</p> <p>Metodyka: włączano badania podwójnie zaślepienie RCT, analiza ilościowa</p> <p>Data odcięcia wyszukiwania: styczeń 2014 r.,</p>	<p>- silne opioidy, NNT=4,3 [95%CI: 3,4 – 5,8];</p> <p>- toksyna botulinowa, NNT= 1,9 [95%CI: 1,5 – 2,4];</p> <p>- pregabalina, NNT=7,7 [95%CI: 6,5 – 9,4];</p> <p>- dla gabapentyna, NNT= 7,2 [95%CI: 5,9 – 9,21];</p> <p>- kapsaicyna uwalniana z plastrów, NNT=10,6 [95%CI: 5,9 – 9,21].</p> <p>Bezpieczeństwo stosowania TLPD (w tym amitriptyliny) oceniono na poziomie niskim/umiarkowanym. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami dla leków przeciwdepresyjnych (TLPD, SNRI) były: senność, zaparcia, suchość w jamie ustnej (szczególnie dla TLPD), nudności (szczególnie dla duloksetyny).</p> <p>Na poniżym wykresie przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonej analizy.</p> <p>Wykres 4. Wartości NNT dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych</p> <p>A</p>  <table border="1" data-bbox="491 577 1444 1093"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>NNT (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>CPSP, amitriptyline 75 mg, Leijon and Boivie (1989)</td><td>17 (1.2 to 3.0)</td></tr> <tr><td>SCI, amitriptyline 150 mg, Rintala et al (2007)</td><td>4.4 (2.0 to -17.4)</td></tr> <tr><td>PPN, amitriptyline 150 mg, Max et al (1987)</td><td>1.6 (1.2 to 2.3)</td></tr> <tr><td>PPN, desipramine 25 mg, Max et al (1991)</td><td>2.2 (1.4 to 5.1)</td></tr> <tr><td>PPN, amitriptyline 75 mg, Vrethem et al (1997)</td><td>3.0 (2.0 to 6.3)</td></tr> <tr><td>PPN, maprotiline 75 mg, Vrethem et al (1997)</td><td>11.0 (4.6 to -28.7)</td></tr> <tr><td>PPN, amitriptyline 100 mg, Kiebertz et al (1998)</td><td>50.0 (4.5 to -5.6)</td></tr> <tr><td>PPN, imipramine 150 mg, Sindrup et al (2003)</td><td>2.4 (1.6 to 4.8)</td></tr> <tr><td>PHN, amitriptyline 73 mg, Watson et al (1982)</td><td>1.6 (1.2 to 2.4)</td></tr> <tr><td>PHN, desipramine 250 mg, Kishore-Kumar et al (1990)</td><td>1.9 (1.3 to 3.7)</td></tr> <tr><td>PHN, nortriptyline/desipramine 160 mg, Raja et al (2002)</td><td>4.0 (2.6 to 8.9)</td></tr> <tr><td>PNi, amitriptyline 100 mg, Kalso et al (2006)</td><td>2.5 (1.4 to 10.6)</td></tr> <tr><td>RADIC, nortriptyline 100 mg, Khoromi et al (2007)</td><td>18.6 (3.5 to -5.5)</td></tr> <tr><td>MS, amitriptyline 75 mg, Österberg and Boivie (2005)</td><td>3.4 (1.7 to -63.0)</td></tr> <tr><td>PPN, amitriptyline 75 mg, PhRMA and FDA 1008-040 (2007)</td><td>6.1 (3.3 to 52.5)</td></tr> <tr><td>Combined (fixed effects)</td><td>3.6 (3.0 to 4.4)</td></tr> </tbody> </table> <p>Do oceny skuteczności karbamazepiny włączono 2 badania (Österberg 2005, Leijon 1989). Wyniki dla skuteczności karbamazepiny zostały uznane za niekonkluzywne (niska jakość włączonych badań, wątpliwości w zakresie bezpieczeństwa). NNT dla karbamazepiny oszacowano na poziomie 3,4 [95% CI: 1,8 – 105]. Profil bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny określono jako niski (NNH=5,5 [95% CI: 4,3 – 79]). Wskazano następujące ostrzeżenia dla stosowania karbamazepiny: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, anemia aplastyczna/agranulocytoza.</p>	Study	NNT (95% CI)	CPSP, amitriptyline 75 mg, Leijon and Boivie (1989)	17 (1.2 to 3.0)	SCI, amitriptyline 150 mg, Rintala et al (2007)	4.4 (2.0 to -17.4)	PPN, amitriptyline 150 mg, Max et al (1987)	1.6 (1.2 to 2.3)	PPN, desipramine 25 mg, Max et al (1991)	2.2 (1.4 to 5.1)	PPN, amitriptyline 75 mg, Vrethem et al (1997)	3.0 (2.0 to 6.3)	PPN, maprotiline 75 mg, Vrethem et al (1997)	11.0 (4.6 to -28.7)	PPN, amitriptyline 100 mg, Kiebertz et al (1998)	50.0 (4.5 to -5.6)	PPN, imipramine 150 mg, Sindrup et al (2003)	2.4 (1.6 to 4.8)	PHN, amitriptyline 73 mg, Watson et al (1982)	1.6 (1.2 to 2.4)	PHN, desipramine 250 mg, Kishore-Kumar et al (1990)	1.9 (1.3 to 3.7)	PHN, nortriptyline/desipramine 160 mg, Raja et al (2002)	4.0 (2.6 to 8.9)	PNi, amitriptyline 100 mg, Kalso et al (2006)	2.5 (1.4 to 10.6)	RADIC, nortriptyline 100 mg, Khoromi et al (2007)	18.6 (3.5 to -5.5)	MS, amitriptyline 75 mg, Österberg and Boivie (2005)	3.4 (1.7 to -63.0)	PPN, amitriptyline 75 mg, PhRMA and FDA 1008-040 (2007)	6.1 (3.3 to 52.5)	Combined (fixed effects)	3.6 (3.0 to 4.4)
Study	NNT (95% CI)																																		
CPSP, amitriptyline 75 mg, Leijon and Boivie (1989)	17 (1.2 to 3.0)																																		
SCI, amitriptyline 150 mg, Rintala et al (2007)	4.4 (2.0 to -17.4)																																		
PPN, amitriptyline 150 mg, Max et al (1987)	1.6 (1.2 to 2.3)																																		
PPN, desipramine 25 mg, Max et al (1991)	2.2 (1.4 to 5.1)																																		
PPN, amitriptyline 75 mg, Vrethem et al (1997)	3.0 (2.0 to 6.3)																																		
PPN, maprotiline 75 mg, Vrethem et al (1997)	11.0 (4.6 to -28.7)																																		
PPN, amitriptyline 100 mg, Kiebertz et al (1998)	50.0 (4.5 to -5.6)																																		
PPN, imipramine 150 mg, Sindrup et al (2003)	2.4 (1.6 to 4.8)																																		
PHN, amitriptyline 73 mg, Watson et al (1982)	1.6 (1.2 to 2.4)																																		
PHN, desipramine 250 mg, Kishore-Kumar et al (1990)	1.9 (1.3 to 3.7)																																		
PHN, nortriptyline/desipramine 160 mg, Raja et al (2002)	4.0 (2.6 to 8.9)																																		
PNi, amitriptyline 100 mg, Kalso et al (2006)	2.5 (1.4 to 10.6)																																		
RADIC, nortriptyline 100 mg, Khoromi et al (2007)	18.6 (3.5 to -5.5)																																		
MS, amitriptyline 75 mg, Österberg and Boivie (2005)	3.4 (1.7 to -63.0)																																		
PPN, amitriptyline 75 mg, PhRMA and FDA 1008-040 (2007)	6.1 (3.3 to 52.5)																																		
Combined (fixed effects)	3.6 (3.0 to 4.4)																																		
Leczenie bólu neuropatycznego w przebiegu choroby Fabry'ego																																			
<p>Schuller 2016</p> <p>Źródło finan.: brak wsparcia finansowego</p> <p>Cel przeglądu: ocena skuteczności metod leczenia bólu neuropatycznego w przebiegu choroby Fabry'ego</p> <p>Populacja: pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym (dzieci i dorośli)</p> <p>Interwencja: dowolna</p> <p>Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe pierwszorzędowe: redukcja natężenia bólu</p> <p>Metodyka: włączano badania kliniczne, opisy przypadków, opisy serii przypadków, analiza jakościowa</p> <p>Data odcięcia wyszukiwania: wrzesień 2014 r.</p>	<p>Wyniki: ostatecznie do analizy włączono 26 publikacji (głównie opisy leczenia pojedynczych przypadków – 19/26 włączonych opracowań, liczebność prób 1–8 pacjentów). Łącznie analizowano wyniki leczenia 55 pacjentów w wieku od 3–45 lat. Odnaleziono badania dotyczące <u>karbamazepiny</u> (18 badań), fenytoiny, gabapentyny oraz leków opioidowych.</p> <p>Karbamazepinę stosowano u 27/55 (49%) pacjentów, głównie w monoterapii (25 pacjentów).</p> <p>Notowano następujące wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>karbamazepina</u>: całkowite złagodzenie bólu odnotowano u 5/25 pacjentów, częściowe u 17/25, brak efektu u 3/25. Informacje o wystąpieniu zdarzeń niepożądanych raportowano w 3/20 publikacji, tj. u 4 pacjentów. Odnotowano wystąpienie komplikacji związanych z doбором dawki skutkujące odpowiednio redukcją dawki (1 pacjent) oraz przerwaniem leczenia (1 pacjent); senności (1 pacjent); brak zdarzeń niepożądanych (1 pacjent). - fenytoina: całkowite złagodzenie bólu odnotowano u 1/27 pacjentów, częściowe u 12/27, brak efektu u 6/27. U 8 pacjentów wystąpiła redukcja liczby ataków bólu. Informacje o wystąpieniu zdarzeń niepożądanych raportowano w 1/8 publikacji tj. u 1 pacjenta, u którego wystąpiły: zawroty głowy, senność, ból głowy. - gabapentyna: częściowe złagodzenie bólu odnotowano u 6/7, brak efektu u 1/7. O wystąpieniu zawrotów głowy raportowano u jednego pacjentów. U pozostałych gabapentyna była dobrze tolerowana. <p>Brak jest badań porównujących skuteczność między tymi lekami w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu choroby Fabry'ego. W ramach leczenia bólu neuropatycznego w przebiegu choroby Fabry'ego odnaleziono jedynie dowody dotyczące karbamazepiny, fenytoiny oraz gabapentyny, przy czym brak jest badań porównujących skuteczność między tymi lekami.</p> <p>Główne ograniczenia: mała liczebność prób, brak kompletnych badań wysokiej jakości (przewaga opisów przypadków).</p>																																		
Ból neuropatyczny po uszkodzeniu rdzenia kręgowego																																			
<p>Mehta 2015</p> <p>Źródło finan.: brak informacji</p>	<p>Wyniki: do przeglądu włączono 4 badania oceniające skuteczność: amitriptyliny (2 badania, amitriptylina vs. benzatropina, n=84; amitriptylina vs. difenhydramina n=38), trazadonu (1 badanie,</p>																																		

Przegląd/Kryteria selekcji	Opis																																														
<p>Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z rdzeniowym bólem pourazowym .</p> <p>Populacja: dorośli pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym po uszkodzeniu rdzenia kręgowego</p> <p>Interwencja: dowolna</p> <p>Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe pierwszorzędowe: redukcja natężenia bólu, występowanie zdarzeń niepożądanych</p> <p>Metodyka: włączano badania RCT, analiza ilościowa</p> <p>Data odcięcia wyszukiwania: kwiecień 2014 r.</p>	<p>trazadon vs. placebo, n=18), duloksetyny (1 badanie, duloksetyna vs. placebo, n=48).</p> <p>W zbiorczej analizie wyników włączonych badań odnotowano niewiele korzyści leków przeciwdepresyjnych w zakresie redukcji nasilenia bólu neuropatycznego u pacjentów po uszkodzeniu rdzenia kręgowego (standaryzowana różnica średnich (SMD)= 0,34 ± 0,15; [95%CI 0,05-0,62]; p= 0,02, wynik i.s.). Nie osiągnięto znamiennej różnicy statystycznej dla oceny amitryptylina vs. benzatropina (Cardenas 2002). Istotną statystycznie różnicę odnotowano dla porównania amitryptyliny vs. difenhydramina (Rintala 2007). Skumulowany wskaźnik NNT (liczba chorych wymagających leczenia, by u jednego z nich uzyskać przynajmniej 30% ulgę w bólu) wyniósł 3,4 (na podstawie analizy 2 badań).</p> <p>Wyniki analizy zdarzeń niepożądanych wskazują na znamienne wyższe ryzyko wystąpienia zaparcia (RR=1,74 [95% CI: 1,09 – 2,78], p=0,02) i suchości w jamie ustnej RR=1,39 [95% CI: 1,04 – 1,85], p=0,02) względem grup kontrolnych</p> <p>Wykres 5. Wyniki metaanalizy (SMD), leki przeciwdepresyjne vs. grupa kontrolna</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study name</th> <th colspan="4">Statistics for each study</th> <th colspan="2" rowspan="2">Std diff in means and 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Std diff in means</th> <th>Standard error</th> <th>Lower limit</th> <th>Upper limit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Davidoff et al. 1987</td> <td>0.254</td> <td>0.473</td> <td>0.224</td> <td>-0.674</td> <td>1.182</td> <td>0.537 0.591</td> </tr> <tr> <td>Cardenas et al. 2002</td> <td>0.000</td> <td>0.218</td> <td>0.048</td> <td>-0.428</td> <td>0.428</td> <td>0.000 1.000</td> </tr> <tr> <td>Rintala et al. 2007</td> <td>0.832</td> <td>0.314</td> <td>0.099</td> <td>0.216</td> <td>1.448</td> <td>2.648 0.008</td> </tr> <tr> <td>Vranien et al. 2011</td> <td>0.539</td> <td>0.294</td> <td>0.086</td> <td>-0.037</td> <td>1.115</td> <td>1.833 0.067</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0.335</td> <td>0.146</td> <td>0.021</td> <td>0.050</td> <td>0.621</td> <td>2.301 0.021</td> </tr> </tbody> </table> <p>Główne ograniczenia: brak szczegółowych danych na temat metodologii przeprowadzenia przeglądu, brak wyników testu heterogeniczności badań, mała liczba badań włączonych do analiz, niska liczebność prób.</p>	Study name	Statistics for each study				Std diff in means and 95% CI		Std diff in means	Standard error	Lower limit	Upper limit	Davidoff et al. 1987	0.254	0.473	0.224	-0.674	1.182	0.537 0.591	Cardenas et al. 2002	0.000	0.218	0.048	-0.428	0.428	0.000 1.000	Rintala et al. 2007	0.832	0.314	0.099	0.216	1.448	2.648 0.008	Vranien et al. 2011	0.539	0.294	0.086	-0.037	1.115	1.833 0.067		0.335	0.146	0.021	0.050	0.621	2.301 0.021
Study name	Statistics for each study				Std diff in means and 95% CI																																										
	Std diff in means	Standard error	Lower limit	Upper limit																																											
Davidoff et al. 1987	0.254	0.473	0.224	-0.674	1.182	0.537 0.591																																									
Cardenas et al. 2002	0.000	0.218	0.048	-0.428	0.428	0.000 1.000																																									
Rintala et al. 2007	0.832	0.314	0.099	0.216	1.448	2.648 0.008																																									
Vranien et al. 2011	0.539	0.294	0.086	-0.037	1.115	1.833 0.067																																									
	0.335	0.146	0.021	0.050	0.621	2.301 0.021																																									
<p>Guy 2014</p> <p>Źródło finan.: Rick Hansen Institute and Ontario Neurotrauma Foundation</p> <p>Cel przeglądu: ocena skuteczności leków przeciwdrgawkowych w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z rdzeniowym bólem pourazowym.</p> <p>Populacja: dorośli pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym po uszkodzeniu rdzenia kręgowego</p> <p>Interwencja: dowolna</p> <p>Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe pierwszorzędowe: ocena nasilenia bólu</p> <p>Metodyka: włączano badania RCT, badania obserwacyjne, analiza jakościowa i ilościowa</p> <p>Data odcięcia wyszukiwania: marzec 2013 r.</p>	<p>Wyniki: Do analizy włączono 13 badań z grupą kontrolną oceniających skuteczność gabapentyny (6 badań), pregabaliny (3 badania), walproinianów (1 badanie), lamotryginy (1 badanie), lewetiracetamu (1 badanie) oraz karbamazepiny (1 podwójnie zaślepienie badanie RCT – Salinas 2012, leczenie zapobiegawcze, n=46).</p> <p>W wyniku porównania skuteczność karbamazepiny vs. placebo w zapobieganiu występowania bólu neuropatycznego u pacjentów po urazie rdzenia kręgowego, odnotowano znamiennej statystycznie poprawę w zakresie redukcji nasilenia bólu u pacjentów z umiarkowanym do intensywnego bólem miesiąc po zakończeniu leczenia. Nie odnotowano znamiennej różnicy w 3 i 6 miesiącu okresu obserwacji.</p> <p>W analizie 4/6 badań oceniających gabapentynę vs. placebo wykazano dużą poprawę w zakresie redukcji nasilenia bólu (SMD od 0,873 do 3,362) utrzymującą się przez okres do 24 tygodni. Umiarkowany do dużego efektu obserwowano dla pregabaliny (analiza 3 badań, SMD od 0,695 do 3,805). Nie odnotowano znamienych efektów dla walproinianów i lewetiracetamu.</p> <p>Główne ograniczenia: mała liczba włączonych badań, 1 badanie dla karbamazepiny, mała liczebność prób i krótki okres trwania, brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy wyników ze względu na heterogeniczność badań</p>																																														
Neuralgia półpaścowa i inne rzadziej występujące neuropatie																																															
<p>Snedecor 2014a</p> <p>Źródło finan.: Pfizer Inc</p> <p>Cel przeglądu: ocena skuteczności leków stosowanych w leczeniu neuralgii półpaścowej, neuralgii w przebiegu</p>	<p>Wyniki: do analizy włączono ogółem 50 badań: 33 neuralgii półpaścowej (28 włączono do metaanalizy), 2 – neuralgii w przebiegu stwardnienia rozsianego, 2 – neuropatycznego bólu pourazowego, 3 ośrodkowego bólu podurazowego; 9 bólu neuropatycznego w przebiegu infekcji wirusem HIV.</p> <p>Odnaleziono 1 badanie oceniające skuteczność karbamazepiny vs. placebo oraz amitryptyliny vs. placebo w leczeniu ośrodkowego bólu podurazowego (Leijon 1989). Odnotowano i.s. przewagę</p>																																														

Przegląd/Kryteria selekcji	Opis																																	
<p>stwardnienia rozlanego, ośrodkowego bólu poudarowego, ból neuropatyczny w przebiegu infekcji wirusem HIV</p> <p>Populacja: dorośli pacjenci</p> <p>Interwencja: dowolna</p> <p>Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe pierwszorzędowe: ocena nasilenia bólu</p> <p>Metodyka: włączano badania RCT, badania obserwacyjne, analiza ilościowa i jakościowa</p> <p>Data odcięcia wyszukiwania: czerwiec 2011 r.</p>	<p>amitryptyliny vs. placebo w ocenie redukcji nasilenia bólu ocenianego w skali VRS (10 stopniowa). Brak różnicy i.s. raportowano dla porównań: karbamazepina vs. placebo, karbamazepina vs. amitryptylina. Zdarzenia niepożądane raportowano i.s. częściej w grupach amitryptyliny i karbamazepiny vs. placebo.</p> <p>Odnaleziono 1 badanie oceniające skuteczność amitryptyliny vs. placebo w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu infekcji wirusem HIV (Keburtz 1998). Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie redukcji nasilenia bólu.</p> <p>W ramach wskazania neuralgia półpaścowa odnaleziono 4 badania (amitryptylina vs placebo (Graff-Radford 2000); amitryptylina vs. nortryptylina (Watson 1998); amitryptylina vs. dezipramina vs. fluoksetyna (Rowbotham 2008); amitryptylina vs. maprotylina (Watson 1992)). Notowano brak różnic i.s. w zakresie oceny bólu w skali NRS dla porównania amitryptylina vs. dezipramina, amitryptylina vs. fluoksetyna.</p> <p>Wykres 6. Metaanaliza wyników dla interwencji stosowanych w leczeniu neuropatii cukrzycowej.</p> <table border="1"> <caption>Data for Wykres 6 (Mean reduction over placebo, 95% CI)</caption> <thead> <tr> <th>Intervention</th> <th>Mean NRS reduction (95% CI)</th> <th>Mean VAS reduction (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>*Divalproex sodium (1)</td><td>-2.54</td><td>-28.63</td></tr> <tr><td>**Lidocaine 5% plaster (1)</td><td>-1.98</td><td>-19.84</td></tr> <tr><td>**Opioid (1)</td><td>-1.70</td><td>-17.29</td></tr> <tr><td>**Pregabalin ≥ 300 mg (5)</td><td>-1.57</td><td>-16.73</td></tr> <tr><td>**TCA (1)</td><td>-1.20</td><td>-12.48</td></tr> <tr><td>**Nortriptyline (1)</td><td>-1.10</td><td>-9.58</td></tr> <tr><td>**Pregabalin 150 mg (2)</td><td>-0.95</td><td>-6.57</td></tr> <tr><td>**Gabapentin (10)</td><td>-0.89</td><td>-3.58</td></tr> <tr><td>**NGX-4010 (7)</td><td>-0.41</td><td>-2.95</td></tr> <tr><td>Memantine (1)</td><td>-0.40</td><td>-</td></tr> </tbody> </table>	Intervention	Mean NRS reduction (95% CI)	Mean VAS reduction (95% CI)	*Divalproex sodium (1)	-2.54	-28.63	**Lidocaine 5% plaster (1)	-1.98	-19.84	**Opioid (1)	-1.70	-17.29	**Pregabalin ≥ 300 mg (5)	-1.57	-16.73	**TCA (1)	-1.20	-12.48	**Nortriptyline (1)	-1.10	-9.58	**Pregabalin 150 mg (2)	-0.95	-6.57	**Gabapentin (10)	-0.89	-3.58	**NGX-4010 (7)	-0.41	-2.95	Memantine (1)	-0.40	-
Intervention	Mean NRS reduction (95% CI)	Mean VAS reduction (95% CI)																																
*Divalproex sodium (1)	-2.54	-28.63																																
**Lidocaine 5% plaster (1)	-1.98	-19.84																																
**Opioid (1)	-1.70	-17.29																																
**Pregabalin ≥ 300 mg (5)	-1.57	-16.73																																
**TCA (1)	-1.20	-12.48																																
**Nortriptyline (1)	-1.10	-9.58																																
**Pregabalin 150 mg (2)	-0.95	-6.57																																
**Gabapentin (10)	-0.89	-3.58																																
**NGX-4010 (7)	-0.41	-2.95																																
Memantine (1)	-0.40	-																																
Bolesna neuropatia cukrzycowa																																		
<p>Snedecor 2014b</p> <p>Źródło finan.: Pfizer Inc</p> <p>Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej</p> <p>Populacja: dorośli pacjenci z bólem w neuropatii cukrzycowej kręgowego</p> <p>Interwencja: dowolne stosowane w terapii neuropatii cukrzycowej</p> <p>Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe: ocena nasilenia bólu (skala VAS, NRS), redukcja bólu, zdarzenia niepożądane, liczba pacjentów, u których przerwano leczenie</p> <p>Metodyka: włączano badania RCT podwójnie zaslepienie, trwające co najmniej 4 tygodni, analiza ilościowa</p> <p>Data odcięcia wyszukiwania: czerwiec 2011 r.</p>	<p>Wyniki: do analizy włączono ogółem 58 badań (11 883 pacjentów) oceniających 29 interwencji. Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla karbamazepiny. Do analizy zakwalifikowano 7 opracowań dotyczących amitryptyliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - amitryptylina vs. pregabalina ≥ 300mg: brak różnic i.s. w zakresie redukcji nasilenia bólu o co najmniej 50%; - amitryptylina vs. kapsaicyna (miejscowo): brak różnic i.s. w zakresie oceny bólu w skali VAS; - amitryptylina vs. gabapentyna (2 badania): brak różnic i.s. w zakresie oceny bólu w skali NRS - amitryptylina vs. lamotrygina: brak różnic i.s. w zakresie redukcji nasilenia bólu o co najmniej 50%; - amitryptylina vs. dezypramina vs fluoksetyna: brak opracowania statystycznego - amitryptylina vs. placebo: wyniki metaanalizy badań amitryptyliny vs. placebo wskazują na brak znamienych różnic w zakresie redukcji nasilenia bólu o co najmniej 50% oraz redukcji bólu ocenianej w skali NRS. Odnotowano i.s. przewagę amitryptyliny w zakresie średniej różnicy wyników w skali VAS. <p>Wyniki przeglądu ogółem:</p> <p>Najwyższą skuteczność w zakresie oceny średniej redukcji bólu ocenianego w skali NRS obserwowano dla walproinianu sodu, średniej redukcji bólu ocenianego w skali VAS – dla pregabaliny, redukcji nasilenia bólu o co najmniej 50%: kwasu liponowego (brak i.s. dla różnicy między najwyższym a najniższym wynikiem). Najwyższe ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych raportowano dla oksykodonu.</p> <p>Wykres 7. Średnia redukcja bólu oceniana w skalach NRS i VAS.</p>																																	

Przegląd/Kryteria selekcji	Opis
	
Neuropatia indukowana przez chemioterapię	
<p>Chu 2015 Źródło finan.: grant naukowy, Department of Clinical Nursing Science, Yonsei University College of Nursing Cel przeglądu: przegląd metod leczenia neuropatii obwodowej indukowanej przez chemioterapię Populacja: dorośli pacjenci z neuropatią indukowaną chemioterapią Interwencja: dowolna Komparator: dowolny aktywny komparator lub placebo Punkty końcowe pierwszorzędowe: brak informacji Metodyka: włączano badania RCT, publikacje w języku angielskim, analiza jakościowa Data odcięcia wyszukiwania: wrzesień 2013 r.</p>	<p>Wyniki: ostatecznie do przeglądu włączono 10 badań RCT (liczebność grup 26-220 pacjentów) – 4 oceniające skuteczność trójpierścieniowych leków antydepresyjnych vs. placebo (w tym 2 amitriptylinę doustnie (Kautio 2008, Kautio 2009), 1 amitriptylinę miejscowo, 1 nortryptylinę); 2 oceniające inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny vs. placebo; 4 oceniające leki przeciwdrgawkowe vs. placebo (w tym 1 dotyczące karbamazepiny, Delius 2007).</p> <p>Nie odnotowano znamiennych efektów terapii amitriptyliną w porównaniu do placebo w zakresie oceny ogólnej poprawy neuropatii obwodowej indukowanej przez chemioterapię. Notowano znamienne różnice na korzyść amitriptyliny w ocenie jakości życia (Kautio 2008). Nie odnotowano również znamiennej skuteczności amitriptyliny vs. placebo w profilaktyce neuropatii obwodowej indukowanej przez chemioterapię (Kautio 2009).</p> <p>Znamienne efekty notowano dla amitriptyliny stosowanej miejscowo, wenlafaksyny, okskarbazepiny, niemniej wyniki nie były wystarczające, aby móc wyciągnąć jednoznaczne wnioski.</p> <p>W ramach przeglądu włączono jedno badanie randomizowane II fazy dotyczące oceny skuteczności karbamazepiny (oksalipatyna/5-FU/FA* + karbamazepina) vs grupa kontrolna (oksalipatyna/5-FU/FA) w zapobieganiu neurotoksyczności związanej z terapią oksalipatyną w przebiegu zaawansowanego raka jelita grubego.</p> <p>Nie odnotowano różnic i.s. w ocenie wystąpienia neurotoksyczności 3 lub 4 stopnia związanej z podaniem oksalipatyny (w skali Leviego) między ocenianymi grupami (oksalipatyna/5-FU/FA + karbamazepina: 21 % vs. grupa kontrolna (35 %, p=0,72), przy czym nie osiągnięto mocy statystycznej dla potwierdzenia tego punktu końcowego ze względu na małą liczebność pacjentów. U 2 pacjentów odnotowano wystąpienie zawrotów głowy, bólu głowy, problemów z pamięcią (1 pacjent) oraz nudności i bólu głowy (1 pacjent), które były przyczyną przerwania podania karbamazepiny. Objawy ustąpiły po odstawieniu leku. Nie odnotowano różnic i.s. karbamazepiny vs grupa kontrolna w ocenie wystąpienia odpowiedzi na leczenie, medianie czasu wolnego od progresji choroby oraz przeżyciu całkowitym (16% vs. 24%; 6,0 vs. 7,7 mies.; 15,1 vs. 17,4 mies.).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: brak jest wystarczających badań RCT, aby móc wyciągnąć konkluzywne wnioski na temat skuteczności leków działających na ośrodkowy układ nerwowy w leczeniu neuropatii indukowanej przez chemioterapię. Wskazuje się na konieczność prowadzenia wysokiej jakości badań klinicznych.</p> <p>* 5-fluorouracyl/ kwas folinowy</p>
Ból fantomowy po amputacji kończyny	
<p>McCormick 2014 Źródło finan.: niezależne Cel przeglądu: przegląd metod leczenia bólu fantomowego po amputacji kończyny Populacja: pacjenci z bólem fantomowym, po amputacji kończyny Interwencja: dowolna, stosowana u pacjentów z bólem fantomowym Komparatory: dowolny</p>	<p>Wyniki: Włączone badania grupowano na podstawie jakości na czterech poziomach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poziom 1: metaanalizy, przeglądy systematyczne; - poziom 2: jedno lub więcej wysokiej jakości badań RCT; - poziom 3: badania retrospektywne, badania otwarte, badania pilotażowe; - poziom 4: badania opisowe, opisy przypadków, etc. <p>Odnaleziono badania z drugiego poziomu jakości dla: gabapentyny, morfiny (postać doustna i dożylna), tramadolu, toksyny botulinowej (podanie domięśniowe) oraz ketaminy. Dowodów na skuteczność <u>amitriptyliny</u>, deksklorometoranu, topiramatu, kalcytoniny, mamantyny, ropiwakainy dostarczają badania z 3 poziomu.</p> <p>Do oceny skuteczności amitriptyliny vs. placebo włączono 2 badania (Robinson 2004, Wilder-Smith 2005), w których notowano niewielką korzyść leków przeciwdepresyjnych w zakresie redukcji nasilenia</p>

Przegląd/Kryteria selekcji	Opis
<p>Punkty końcowe pierwszorzędowe: brak informacji</p> <p>Metodyka: włączano badania RCT, publikacje w języku angielskim, analiza jakościowa</p> <p>Data odcięcia wyszukiwania: wrzesień 2013 r.</p>	bólu fantomowego poprzez mechanizm blokowania przewodnictwa kanałów sodowych.

Dodatkowo, do analizy włączono 2 prospektywne badanie kohortowe Haviv 2014 oraz Agius 2014 przedstawiające wyniki skuteczności amitryptyliny w leczeniu neuropatycznego bólu twarzy. Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 16. Charakterystyka i zestawienie wyników badania Agius 2014.

Badanie	Agius 2014
Cel badania	Ocena skuteczności farmakoterapii u pacjentów z przewlekłym bólem twarzy
Typ badania	Prospektywne, jednoramienne
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	Pacjenci (16–65 lat) z przewlekłym bólem twarzy odczuwanym przez co najmniej 4 godziny w ciągu doby, przez minimum 15 dni w miesiącu, przez okres ≥ 3 miesięcy
Metodyka badania	
Punkty końcowe	Ocena odpowiedzi na leczenie – co najmniej 50% redukcja natężania bólu oraz częstości występowania bólu
Miejsce badania	Malta
Okres obserwacji	3 lata
Źródła finansowania	Malta Government Scholarship Scheme, Faculty of Medicine and Surgery
Charakterystyka populacji	
Liczebność populacji	240
Wiek (średnia, odchylenie)	37,7 (+/-12,4) lata
Odsetek mężczyzn	28%, n=68
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	Leczenie profilaktyczne: amitryptylina (10 mg/dobę) – u pacjentów z bólem napięciowym twarzy, amitryptylina (10 mg/dobę)/propranolol (20 mg/dobę) + tryptany – u pacjentów z bólem migrenowym
Komparator	-
Wyniki	Najczęściej diagnozowanym typem przewlekłego bólu twarzy był ból napięciowy (156 pacjentów) oraz ból migrenowy (61 pacjentów). Pacjenci z bólem napięciowym stosowali profilaktyczne leczenie amitryptyliną (10 mg/dobę), pacjenci z bólem migrenowym amitryptylinę (10 mg/dobę, n=15)/propranolol (20 mg/dobę, n=21) + tryptany. W 36 miesiącu obserwacji u 71 (45,5%) pacjentów z bólem napięciowym twarzy odnotowano brak występowania objawów, u 58 (37,2%) objawy występowały epizodycznie, u 14 (9%) przewlekłe, 13 pacjentów utracono w trakcie trwania okresu obserwacji. W grupie pacjentów z bólem migrenowym twarzy, u 14 (23%) odnotowano brak występowania objawów, u 15 (24,5%) objawy występowały epizodycznie, u 25 (41%) przewlekłe, 7 pacjentów utracono w trakcie trwania okresu obserwacji. Amitryptylina w niskich dawkach oraz amitryptylina + tryptany wykazały skuteczność w długoterminowym leczeniu bólu typu napięciowego i bólu migrenowego twarzy.
Ograniczenia	Brak dokładnych wyników z zakresu efektywności klinicznej amitryptyliny, brak wyników porównawczych

Tabela 17. Charakterystyka i zestawienie wyników badania Haviv 2014.

Badanie	Haviv 2014
Cel badania	Ocena skuteczności farmakoterapii u pacjentów z pourazowym bólem twarzy (PBT) wynikającym z urazu nerwu trójdzielnego (pourazową neuralgią nerwu trójdzielnego) oraz u pacjentów z klasyczną neuralgią nerwu trójdzielnego.
Typ badania	Prospektywne, otwarte, dwuramienne, jednoośrodkowe. Pacjentów włączano do dwóch grup: z klasyczną neuralgią (KNT) nerwu trójdzielnego vs. pourazowym bólem twarzy (PBT) wynikającym z urazu nerwu trójdzielnego (pourazowa neuralgia nerwu trójdzielnego). <u>Poniżej przedstawiono wyniki dla subpopulacji pacjentów z pourazowym bólem twarzy wynikającym z urazu nerwu trójdzielnego, w której u ok. 81% stosowano amitryptylinę</u>
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	Pacjenci z zdiagnozowaną klasyczną neuralgią nerwu trójdzielnego lub pourazową neuralgią nerwu trójdzielnego trwającą min. 3 miesiące.

Badanie	Haviv 2014
Metodyka badania	
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie, ocena bólu za pomocą werbalnej skali oceny (VPS, 0-10)
Miejsce badania	Izrael
Mediana okresu obserwacji	9 miesięcy
Źródła finansowania	Brak informacji
Charakterystyka populacji	
Liczebność populacji	91 pacjentów
Wiek	>18 lat
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	Amitryptylina (n=74, 81,3%), gabapentyna (n=2, 2,2%)
Komparator	-
Wyniki	31/91 pacjentów utracono podczas okresu obserwacji. Brak odpowiedzi na leczenie odnotowano u 35 pacjentów (38,5%), 15 pacjentów odmówiło podjęcia leczenia. Odpowiedź na leczenie (redukcja nasilenia bólu o co najmniej 50%) odnotowano u 10 pacjentów (11%).
Ograniczenia	Duża liczba pacjentów utraconych z badania, brak randomizacji, brak precyzyjnego przedstawienia wyników z zakresu efektywności klinicznej amitryptyliny – badanie o ograniczonej wiarygodności

Bezpieczeństwo

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 1 badanie prospektywne (Besi 2016) oraz 1 badanie retrospektywne (Kim 2013) odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny. Zestawienie wyników przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 18. Zestawienie wyników badania Besi 2015.

Badanie	Besi 2015
Cel badania	Ocena bezpieczeństwa farmakoterapii z zastosowaniem okskarbazepiny i karbamazepiny u pacjentów z neuralgią nerwu trójdzielnego oraz bólem głowy pochodzenia neuropatycznego za pomocą skali Liverpool Adverse Events Profile (AEP);
Typ badania	Prospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	Pacjenci z leczenia karbamazepiną lub okskarbazepiną w monoterapii przez okres 2 lat
Metodyka badania	
Punkty końcowe	Ogólna ocena toksyczności leczenia za pomocą kwestionariusza AEP w zakresie 16–79 punktów (>45 leczenie uznawane za toksyczne), występowanie zdarzeń niepożądanych
Miejsce badania	Anglia
Okres obserwacji	2 lata
Źródła finansowania	National Institute for Health Research, University College London Hospitals, Biomedical Research Centre
Charakterystyka populacji	
Liczebność populacji	79 pacjentów (karbamazepina: 26; okskarbazepina: 49; 4 pacjentów zmieniło terapię)
Wiek (średnia)	Grupa karbamazepiny: 61,7; grupa okskarbazepiny: 64,2
Odsetek mężczyzn	45,6%
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	Karbamazepina; okskarbazepina
Komparator	-
Wyniki	Do najczęściej raportowanych, znaczących zdarzeń niepożądanych należały: zmęczenie (31,3%), senność (18,2%), problemy z pamięcią (22,7%), zaburzenia snu (14,1%), problemy z koncentracją oraz zaburzenia równowagi (11,6%). Zdarzenia niepożądane występowały i.s. częściej w populacji kobiet. Ze względu na małą liczebność pacjentów przyjmujących karbamazepinę nie przeprowadzono analizy porównawczej wstępujących zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano znamiennych różnic między karbamazepiną oraz okskarbazepiną w zakresie oceny ogólnych wyników w skali AEP.
Ograniczenia	Brak dokładnych wyników z zakresu oceny profilu karbamazepiny, mała liczebność pacjentów przyjmujących karbamazepinę, brak wyników porównawczych w zakresie zdarzeń niepożądanych

Tabela 19. Zestawienie wyników badania Kim 2013.

Badanie	Kim 2013
Cel badania	Ocena ryzyka występowania niepożądanych reakcji skórnych związanych z farmakoterapią przeciwpadaczkową
Typ badania	Retrospektywne, kliniczno-kontrolne. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów stosujących karbamazepinę
Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	
Kryteria włączenia	Grupa kliniczna: pacjenci powyżej 65 r.ż. z nowo zdiagnozowanym rumieniem wielopostaciowym Grupa kontrolna: pacjenci bez zdiagnozowanych chorób tkanek skórnych lub podskórnych
Metodyka badania	
Punkty końcowe	Ogólna ocena występowania poważnych skórnych zdarzeń niepożądanych.
Miejsce badania	Korea Południowa
Okres stosowania leczenia	60 dni
Źródła finansowania	Grant - Korean Food and Drug Administration
Charakterystyka populacji	
Liczebność populacji	Grupa kliniczna: 269; Grupa kontrolna: 1 144
Wiek	Grupa kliniczna: 73,5 +/- 6,6
Odsetek mężczyzn	Grupa kliniczna: 42,3%
Charakterystyka procedur / schemat leczenia	
Interwencja	Karbamazepina, gabapentyna, lamotrygina, topiramata, fenobarbital, walproinian
Komparator	-
Wyniki	U 25 pacjentów z grupy klinicznej raportowano stosowanie karbamazepiny, gabapentyny, lamotryginy, topiramatu, fenobarbitalu lub walproinianu przez 60 dni przed datą zbierania wyników. Stosowanie leków przeciwpadaczkowych wiązało się z i.s. wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych skórnych zdarzeń niepożądanych. Karbamazepinę stosowano u 10 pacjentów (w tym u 2 w leczeniu przeciwdrgawkowym). Wśród stosowanych leków przeciwpadaczkowych najwyższe ryzyko wystąpienia poważnych skórnych zdarzeń niepożądanych odnotowano dla karbamazepiny (OR=10,39; [95% CI: 2,64–40,86]). Ryzyko wystąpienia skórnych zdarzeń niepożądanych było znacząco wyższe u pacjentów, u których w leczeniu bólu neuropatycznego stosowano karbamazepinę (OR=6,84, [95% CI: 1,55–30,10]).
Ograniczenia	Brak dokładnych wyników z zakresu oceny profilu karbamazepiny, mała liczebność pacjentów przyjmujących karbamazepinę

Ponadto odnaleziono serie przypadków i opisy przypadków odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny, które zestawiono w załączniku 7.4 do niniejszego raportu.

3.2.2. Dyskopatie - diklofenak

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pierwotnych ani wtórnych oceniających efektywność kliniczną diklofenaku dokładnie we wskazaniu określonym zleceniem, tj. dyskopatia.

W związku z faktem, iż dyskopatia stanowi zespół zmian patologicznych w obrębie krążków międzykręgowych (najczęściej odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa) i jest najczęstszą przyczyną dolegliwości bólowych w tym obszarze, do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w leczeniu przewlekłego bólu lędźwiowo-krzyżowego (Enthoven 2016, AHRQ 2015) oraz bólu neuropatycznego (Moore 2015a).

Tabela 20. Zestawienie odnalezionych przeglądów systematycznych.

Przegląd/Metodyka przeglądu	Opis
Enthoven 2016 Źródło finansowania: niezależne Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych w leczeniu przewlekłego bólu lędźwiowo-krzyżowego Populacja: dorośli pacjenci z przewlekłym bólem w okolicy	Wyniki: Do przeglądu włączono 13 badań RCT (ogółem 1354 pacjentów), w których oceniano skuteczność NLPZ vs. placebo (6 badań) oraz vs. aktywny komparator lub inna metoda leczenia. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 56 dni (rozstęp międzykwartyłowy 13 do 91) wykazano istotną statystycznie przewagę NLPZ vs. placebo w ocenie poziomu natężenia bólu wg Visual Analogue Scale (MD=-3,30 [95% CI: -5,53 do -1,27]). Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 84 dni, odnotowano i.s. różnicę na korzyść NLPZ vs. placebo w ocenie funkcjonowania pacjenta – ocena niepełnosprawności wg Kwestionariusza: Roland Morris Disability Questionnaire (MD=-0,85 [95% CI: -1,30 do -0,40]) Nie odnotowano znaczących różnic NLPZ vs. placebo w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych (RR= 1,04 [95% CI: -5,53 do -1,27]).

Przegląd/Metodyka przeglądu	Opis																																																																																																																																																																																																																
<p>łędźwiowo-krzyżowej</p> <p>Interwencja: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)</p> <p>Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe (pierwszorzędowe): ocena nasilenia bólu, poprawy ogólnego stanu zdrowia, liczby wyzdrowień, ocena funkcjonalności kręgosłupa w okolicy łędźwiowo-krzyżowej, ocena zdolności do pracy, jakości życia, występowania zdarzenia niepożądanego</p> <p>Metodyka: włączano badania RCT, publikacje w języku angielskim, niemieckim i duńskim, analiza ilościowa</p> <p>Data odcięcia wyszukiwania: badania opublikowane do 24 czerwca 2015 r.</p>	<p>W 3 badaniach oceniano różnicę między poszczególnymi typami NLPZ tj. ibuprofen vs. diklofenak (Driessens 1994), piroksydam vs. indometacyna (Videman 1994), diklofenak vs. etorykoksyb (Zerbini 2005). Nie wykazano znamienych różnic skuteczności między poszczególnymi lekami (główne ograniczenie: mała liczebność prób). Występowanie zdarzeń niepożądanych raportowano i.s. częściej w grupie diklofenaku vs. buprofen. Nie odnotowano i.s. różnic w ocenie skuteczności oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych między NLPZ vs. leki przeciwbólowe innego typu tj.: paracetamol, tramadol, pregabalina.</p> <p>Nie raportowano znamienych różnic w ocenie selektywnych i nieselektywnych NLPZ (na podstawie 1 badania).</p> <p>Wykres 8. Porównanie NLPZ vs placebo, ocena zmiany natężenia bólu za pomocą skali VAS (zakres od 0 do 100 mm), okres obserwacji ≤ 16 tygodni.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or subgroup</th> <th>NSAID N</th> <th>Mean(SD)</th> <th>Placebo N</th> <th>Mean(SD)</th> <th>Mean Difference IV,Random,95% CI</th> <th>Weight</th> <th>Mean Difference IV,Random,95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">1 All NSAIDs</td> </tr> <tr> <td>Allegri 2009</td> <td>60</td> <td>-28 (31.7)</td> <td>59</td> <td>-16.5 (31.7)</td> <td></td> <td>2.9 %</td> <td>-11.50 [-22.89, -0.11]</td> </tr> <tr> <td>Berry 1982</td> <td>37</td> <td>-11.5 (34)</td> <td>37</td> <td>9.4 (34)</td> <td></td> <td>1.6 %</td> <td>-20.90 [-36.39, -5.41]</td> </tr> <tr> <td>Birbara 2003</td> <td>107</td> <td>-7.5 (23.3)</td> <td>109</td> <td>0 (23.3)</td> <td></td> <td>8.4 %</td> <td>-7.50 [-13.71, -1.29]</td> </tr> <tr> <td>Coats 2004</td> <td>148</td> <td>-41.9 (27.7)</td> <td>143</td> <td>-31.1 (27.7)</td> <td></td> <td>8.1 %</td> <td>-10.80 [-17.17, -4.43]</td> </tr> <tr> <td>Katz 2011</td> <td>88</td> <td>-2.4 (1.2)</td> <td>41</td> <td>0 (1.2)</td> <td></td> <td>39.3 %</td> <td>-2.40 [-2.84, -1.96]</td> </tr> <tr> <td>Kivitz 2013</td> <td>295</td> <td>-0.41 (2.2)</td> <td>230</td> <td>0 (2.2)</td> <td></td> <td>39.5 %</td> <td>-0.41 [-0.79, -0.03]</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td>735</td> <td></td> <td>619</td> <td></td> <td></td> <td>100.0 %</td> <td>-3.30 [-5.33, -1.27]</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 2.68; Chi² = 66.26, df = 5 (P<0.00001); I² = 92%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 3.18 (P = 0.0015)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">2 Non-selective NSAIDs</td> </tr> <tr> <td>Allegri 2009</td> <td>60</td> <td>-28 (31.7)</td> <td>59</td> <td>-16.5 (31.7)</td> <td></td> <td>3.0 %</td> <td>-11.50 [-22.89, -0.11]</td> </tr> <tr> <td>Berry 1982</td> <td>37</td> <td>-11.5 (34)</td> <td>37</td> <td>9.4 (34)</td> <td></td> <td>1.7 %</td> <td>-20.90 [-36.39, -5.41]</td> </tr> <tr> <td>Katz 2011</td> <td>88</td> <td>-2.4 (1.2)</td> <td>41</td> <td>0 (1.2)</td> <td></td> <td>47.5 %</td> <td>-2.40 [-2.84, -1.96]</td> </tr> <tr> <td>Kivitz 2013</td> <td>295</td> <td>-0.41 (2.2)</td> <td>230</td> <td>0 (2.2)</td> <td></td> <td>47.8 %</td> <td>-0.41 [-0.79, -0.03]</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td>480</td> <td></td> <td>367</td> <td></td> <td></td> <td>100.0 %</td> <td>-2.04 [-4.09, 0.01]</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 2.25; Chi² = 53.81, df = 3 (P<0.00001); I² = 94%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 1.95 (P = 0.051)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">3 Selective NSAIDs</td> </tr> <tr> <td>Birbara 2003</td> <td>107</td> <td>-7.5 (23.3)</td> <td>109</td> <td>0 (23.3)</td> <td></td> <td>51.2 %</td> <td>-7.50 [-13.71, -1.29]</td> </tr> <tr> <td>Coats 2004</td> <td>148</td> <td>-41.9 (27.7)</td> <td>143</td> <td>-31.1 (27.7)</td> <td></td> <td>48.8 %</td> <td>-10.80 [-17.17, -4.43]</td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td>255</td> <td></td> <td>252</td> <td></td> <td></td> <td>100.0 %</td> <td>-9.11 [-13.56, -4.66]</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Tau² = 0.0; Chi² = 0.53, df = 1 (P = 0.47); I² = 0.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 4.02 (P = 0.000059)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for subgroup differences: Chi² = 8.01, df = 2 (P = 0.02), I² = 75%</td> </tr> </tbody> </table>	Study or subgroup	NSAID N	Mean(SD)	Placebo N	Mean(SD)	Mean Difference IV,Random,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Random,95% CI	1 All NSAIDs								Allegri 2009	60	-28 (31.7)	59	-16.5 (31.7)		2.9 %	-11.50 [-22.89, -0.11]	Berry 1982	37	-11.5 (34)	37	9.4 (34)		1.6 %	-20.90 [-36.39, -5.41]	Birbara 2003	107	-7.5 (23.3)	109	0 (23.3)		8.4 %	-7.50 [-13.71, -1.29]	Coats 2004	148	-41.9 (27.7)	143	-31.1 (27.7)		8.1 %	-10.80 [-17.17, -4.43]	Katz 2011	88	-2.4 (1.2)	41	0 (1.2)		39.3 %	-2.40 [-2.84, -1.96]	Kivitz 2013	295	-0.41 (2.2)	230	0 (2.2)		39.5 %	-0.41 [-0.79, -0.03]	Subtotal (95% CI)	735		619			100.0 %	-3.30 [-5.33, -1.27]	Heterogeneity: Tau ² = 2.68; Chi ² = 66.26, df = 5 (P<0.00001); I ² = 92%								Test for overall effect: Z = 3.18 (P = 0.0015)								2 Non-selective NSAIDs								Allegri 2009	60	-28 (31.7)	59	-16.5 (31.7)		3.0 %	-11.50 [-22.89, -0.11]	Berry 1982	37	-11.5 (34)	37	9.4 (34)		1.7 %	-20.90 [-36.39, -5.41]	Katz 2011	88	-2.4 (1.2)	41	0 (1.2)		47.5 %	-2.40 [-2.84, -1.96]	Kivitz 2013	295	-0.41 (2.2)	230	0 (2.2)		47.8 %	-0.41 [-0.79, -0.03]	Subtotal (95% CI)	480		367			100.0 %	-2.04 [-4.09, 0.01]	Heterogeneity: Tau ² = 2.25; Chi ² = 53.81, df = 3 (P<0.00001); I ² = 94%								Test for overall effect: Z = 1.95 (P = 0.051)								3 Selective NSAIDs								Birbara 2003	107	-7.5 (23.3)	109	0 (23.3)		51.2 %	-7.50 [-13.71, -1.29]	Coats 2004	148	-41.9 (27.7)	143	-31.1 (27.7)		48.8 %	-10.80 [-17.17, -4.43]	Subtotal (95% CI)	255		252			100.0 %	-9.11 [-13.56, -4.66]	Heterogeneity: Tau ² = 0.0; Chi ² = 0.53, df = 1 (P = 0.47); I ² = 0.0%								Test for overall effect: Z = 4.02 (P = 0.000059)								Test for subgroup differences: Chi ² = 8.01, df = 2 (P = 0.02), I ² = 75%							
Study or subgroup	NSAID N	Mean(SD)	Placebo N	Mean(SD)	Mean Difference IV,Random,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Random,95% CI																																																																																																																																																																																																										
1 All NSAIDs																																																																																																																																																																																																																	
Allegri 2009	60	-28 (31.7)	59	-16.5 (31.7)		2.9 %	-11.50 [-22.89, -0.11]																																																																																																																																																																																																										
Berry 1982	37	-11.5 (34)	37	9.4 (34)		1.6 %	-20.90 [-36.39, -5.41]																																																																																																																																																																																																										
Birbara 2003	107	-7.5 (23.3)	109	0 (23.3)		8.4 %	-7.50 [-13.71, -1.29]																																																																																																																																																																																																										
Coats 2004	148	-41.9 (27.7)	143	-31.1 (27.7)		8.1 %	-10.80 [-17.17, -4.43]																																																																																																																																																																																																										
Katz 2011	88	-2.4 (1.2)	41	0 (1.2)		39.3 %	-2.40 [-2.84, -1.96]																																																																																																																																																																																																										
Kivitz 2013	295	-0.41 (2.2)	230	0 (2.2)		39.5 %	-0.41 [-0.79, -0.03]																																																																																																																																																																																																										
Subtotal (95% CI)	735		619			100.0 %	-3.30 [-5.33, -1.27]																																																																																																																																																																																																										
Heterogeneity: Tau ² = 2.68; Chi ² = 66.26, df = 5 (P<0.00001); I ² = 92%																																																																																																																																																																																																																	
Test for overall effect: Z = 3.18 (P = 0.0015)																																																																																																																																																																																																																	
2 Non-selective NSAIDs																																																																																																																																																																																																																	
Allegri 2009	60	-28 (31.7)	59	-16.5 (31.7)		3.0 %	-11.50 [-22.89, -0.11]																																																																																																																																																																																																										
Berry 1982	37	-11.5 (34)	37	9.4 (34)		1.7 %	-20.90 [-36.39, -5.41]																																																																																																																																																																																																										
Katz 2011	88	-2.4 (1.2)	41	0 (1.2)		47.5 %	-2.40 [-2.84, -1.96]																																																																																																																																																																																																										
Kivitz 2013	295	-0.41 (2.2)	230	0 (2.2)		47.8 %	-0.41 [-0.79, -0.03]																																																																																																																																																																																																										
Subtotal (95% CI)	480		367			100.0 %	-2.04 [-4.09, 0.01]																																																																																																																																																																																																										
Heterogeneity: Tau ² = 2.25; Chi ² = 53.81, df = 3 (P<0.00001); I ² = 94%																																																																																																																																																																																																																	
Test for overall effect: Z = 1.95 (P = 0.051)																																																																																																																																																																																																																	
3 Selective NSAIDs																																																																																																																																																																																																																	
Birbara 2003	107	-7.5 (23.3)	109	0 (23.3)		51.2 %	-7.50 [-13.71, -1.29]																																																																																																																																																																																																										
Coats 2004	148	-41.9 (27.7)	143	-31.1 (27.7)		48.8 %	-10.80 [-17.17, -4.43]																																																																																																																																																																																																										
Subtotal (95% CI)	255		252			100.0 %	-9.11 [-13.56, -4.66]																																																																																																																																																																																																										
Heterogeneity: Tau ² = 0.0; Chi ² = 0.53, df = 1 (P = 0.47); I ² = 0.0%																																																																																																																																																																																																																	
Test for overall effect: Z = 4.02 (P = 0.000059)																																																																																																																																																																																																																	
Test for subgroup differences: Chi ² = 8.01, df = 2 (P = 0.02), I ² = 75%																																																																																																																																																																																																																	
<p>AHRQ 2015</p> <p>Źródło finansowania: niezależne</p> <p>Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nieinwazyjnych metod leczenia bólu dolnego odcinka kręgosłupa</p> <p>Populacja: pacjenci bólem w okolicy łędźwiowo-krzyżowej</p> <p>Interwencja: NLPZ, acetaminofen (paracetamol), opioidy, leki zwiotczające mięśnie, leki przeciwdrgawkowe, przeciwdepresyjne, kortykosteroidy, leki w podaniu miejscowym</p> <p>Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo</p> <p>Punkty końcowe (pierwszorzędowe): ocena redukcji nasilenia bólu</p> <p>Metodyka: włączano przeglądy</p>	<p>Wyniki: Stosowanie NLPZ vs. placebo w leczeniu ostrego, podostrego oraz przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa wiązało się z niewielkim wpływem na redukcję nasilenia bólu, przy czym wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (ból ostry: WMD= -8,39 [95% CI -12,68 do -4,10; p>0,1], ból przewlekły: WMD: -12,40, [95% CI -15,53 to -9,26; p>0,5], siła dowodów – umiarkowana).</p> <p>Wynik analizy porównawczej paracetamolu vs. NLPZ nie odnotowano znamienych różnic w ocenie nasilenia bólu oraz ogólnej poprawy stanu zdrowia. Nie notowano znamienych różnic między poszczególnymi NLPZ w leczeniu zarówno ostrego, jak i przewlekłego bólu kręgosłupa (siła dowodów – umiarkowana).</p> <p>Nie odnotowano różnic i.s. dla porównania NLPZ vs. placebo w ocenie nasilenia bólu w dolnym odcinku kręgosłupa powiązanym z zespołem korzeniowym.</p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowano i.s. częściej u pacjentów leczonych NLPZ vs. placebo (analiza 10 badań, RR 1,35; [95% CI: 1,09 – 1,68]).</p>																																																																																																																																																																																																																

Przeгляд/Metodyka przeglądu	Opis
systematyczne oraz badania RCT, badania kohortowe nie uwzględnione w przeglądach, analiza ilościowa Data odcięcia wyszukiwania: październik 2008 – kwiecień 2015 r.	
Moore 2015a Źródło finansowania: niezależne Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doustnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych w leczeniu bólu neuropatycznego Populacja: dorośli pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym Interwencja: doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) Komparatory: dowolny aktywny komparator lub placebo Punkty końcowe (pierzszorzędowe): ocena nasilenia bólu, poprawy ogólnego stanu zdrowia, liczby wyzdrowień, ocena funkcjonalności kręgosłupa w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, ocena zdolności do pracy, jakości życia, występowania zdarzenia niepożądane Metodyka: włączano badania RCT, podwójnie zaśleпone, trwające co najmniej 2 tyg., analiza jakościowa Data odcięcia wyszukiwania: 29 maja 2015 r.	Wyniki: Do przeglądu włączono 2 badania RCT (ogółem 251 pacjentów), w których oceniano skuteczność NLPZ u pacjentów z przewlekłym bólem lędźwiowo-krzyżowym z komponentą neuropatyczną oraz pacjentów z neuralgią pólpaścową. <u>Nie odnaleziono badań dla diklofenaku.</u> 2 włączone badania dotyczą następujących interwencji: celekoksyb (monoterapia), pregabalina (monoterapia), celekoksyb + pregabalina; GW406381 (eksperymentalny NLPZ, brak obecności na rynku) vs. placebo. Ze względu na brak dopuszczenia do obrotu GW406381, analizowano populacje pacjentów z jednego badania, tj. 42 pacjentów, z czego jedynie 16 z bólem neuropatycznym. Nie odnotowano znamienych efektów stosowania NLPZ w redukcji nasilenia bólu. Wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych był niski.

Ponadto odnaleziono jeden opis przypadku leczenia przepukliny dysku z zastosowaniem diklofenaku. Dane bibliograficzne zestawiono w załącznikach do niniejszego raportu.

3.2.3. Postępujące kostniejące zapalenie mięśni – klodronian disodowy

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych badań pierwotnych ani opracowań wtórnych (data odcięcia grudzień 2013 r.) w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania klodronianu disodowego w leczeniu postępującego kostniejącego zapalenia mięśni.

3.2.4. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych

AMITRYPTYLINA

Przedstawiono działania niepożądane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Amitriptylinum VP, 25 mg, tabletki powlekane.

Częstość występowania przedstawionych poniżej działań niepożądanych jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit: zmniejszone wydzielanie śliny i związane z tym uczucie suchości w jamie ustnej oraz zwiększona skłonność do zmian próchnicznych zębów, zaparcia, niedrożność porażenna jelit, nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, ciemne zabarwienie języka, uczucie nieprzyjemnego (metalicznego lub kwaśnego) smaku w ustach, luźne stolce, obrzęk ślinianek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nadmierne pocenie się, łysienie, wykwity skórne, pokrzywka, fotodermatoza.

Zaburzenia oka: zaburzenia akomodacji, rozszerzenie źrenic, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaburzenia widzenia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: trudności w oddawaniu moczu (zwłaszcza u mężczyzn), częste parcie na mocz. Badania diagnostyczne: zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy, zmniejszenie lub zwiększenie masy ciała, zmiany w EEG. Zaburzenia naczyniowe: niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia serca: tachykardia, uczucie kołatania serca, zawał serca, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego.

Zaburzenia układu nerwowego: udar niedokrwienny mózgu, zaburzenia koncentracji, senność, pobudzenie psychoruchowe, uczucie drętwienia, mrowienia oraz parestezje w obrębie kończyn, neuropatia obwodowa, ataksja, drżenie mięśniowe, uogólnione drgawki, śpiączka, ruchy mimowolne i dyskinezy późne, zaburzenia mowy, bóle głowy, zawroty głowy.

Zaburzenia psychiczne: splątanie, dezorientacja, omamy, łagodny stan maniakalny, bezsenność, niepokój, stany lękowe, koszmary nocne. Zaburzenia ucha i błędnika: szумы uszne.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia, osłabienie, obrzęk twarzy i języka. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: niewydolność szpiku kostnego objawiająca się agranulocytozą, leukopenią, eozynofilią, małopłytkowością i plamicą krwotoczną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczną.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: obrzmienie jąder, ginekomastia, zaburzenia miesiączkowania, obrzmienie piersi i mlekokot u kobiet, osłabienie bądź nasilenie popędu płciowego, impotencja.

Zaburzenia endokrynologiczne: zaburzenia wydzielania hormonu antydiuretycznego (zespół Schwartz-Barttera).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: niedostateczne lub nadmierne łaknienie.

Działanie grupy produktów leczniczych

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów leczonych selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Mechanizm, który prowadzi do zwiększenia tego ryzyka jest nieznany. Z uwagi na zachodzące z wiekiem osłabienie czynności układu przywspółczulnego, prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z właściwościami cholinolitycznymi jest większe u osób w podeszłym wieku. Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia amitryptyliną, a także w krótkim czasie po jej odstawieniu. Nagłe przerwanie leczenia, zwłaszcza po dłuższym okresie stosowania produktu, może wywołać objawy odstawienne: bezsenność, drażliwość, nudności, bóle głowy oraz nadmierne pocenie się; w pojedynczych przypadkach obserwowano pojawienie się w pierwszym tygodniu po zaprzestaniu leczenia objawów hipomanii lub manii.

KARBAMAZEPINA

Przedstawiono działania niepożądane na podstawie

Działania niepożądane zależne od dawki zwykle zanikają w ciągu kilku dni od rozpoczęcia leczenia lub po zmniejszeniu dawki. Reakcje dotyczące układu nerwowego mogą świadczyć o przedawkowaniu leku lub znacznych wahaniami stężenia leku w surowicy. W takim wypadku zaleca się monitorowanie stężenia leku i podzielenie dawki całkowitej. Występowanie działań niepożądanych jest większe w przypadku leczenia skojarzonego niż monoterapii. Często występować mogą zawroty głowy, senność, uspokojenie, zmęczenie, ataksja mózdkowa (bezład, niezborność, zaburzenie koordynacji ruchów), bóle głowy, podwójne widzenie, złe samopoczucie, wymioty czy reakcje alergiczne. U pacjentów w podeszłym wieku może wystąpić niepokój i stany dezorientacji.

W czasie leczenia karbamazepiną mogą wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Działania niepożądane mogą występować: Bardzo często: więcej niż 1 na 10 pacjentów; Często: od 1 do 10 na 100 pacjentów; Niezbyt często: od 1 do 10 na 1000 pacjentów; Rzadko: od 1 do 10 na 10000 pacjentów; Bardzo rzadko: mniej niż 1 na 10 000 i w pojedynczych przypadkach.

Bardzo często występują: leukopenia, zawroty głowy, ataksja, senność, złe samopoczucie; wymioty, zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego: gamma-glutamylotranspeptydazy (zwykle nieistotne klinicznie), alergiczne zapalenie skóry, pokrzywka (także ciężkie postaci).

Często występują: bóle głowy, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (nieostre widzenie), suchość błon śluzowych ust, brak apetytu, podniesienie poziomu fosfatazy zasadowej (to grupa enzymów występujących w wątrobie, kościach, jelitach i nerkach), trombocytopenia, eozynofilia, hiponatremia, która powoduje zatrzymanie płynów, obrzęki, zwiększenie masy ciała i zmniejszoną osmolarność osocza. W rzadkich przypadkach prowadziło to do wystąpienia wymiotów, bólów głowy i rzadko – dezorientacji, letargu i innych anomalii neurologicznych.

Niezbyt często występują: ruchy mimowolne (drżenia trzepoczące, dystonia, tiki), oczopląs, biegunka lub zaparcie, podniesienie poziomu enzymów wątrobowych - transaminaz, złuszczone zapalenie skóry, erytrodermia (stan zapalny i zaczerwienienie całej skóry, przebiegające często ze złuszczeniem naskórka).

Rzadko występują: leukocytoza (zwiększona liczba krwinek białych - leukocytów), limfadenopatia (powiększenie węzłów chłonnych na skutek stymulacji antygenowej), niedobór kwasu foliowego, nadwrażliwość typu późnego z gorączką, wysypką skórą, zapaleniem naczyń, obrzękiem węzłów chłonnych, bolesnością stawów (artralgią), zmianą liczby leukocytów, eozynofilią (zwiększenie liczby eozynofili w rozmazie krwi powyżej 4%), powiększeniem wątroby i śledziony lub zmianami wyników testów wątrobowych, a także działania na inne narządy takie, jak płuca, nerki, trzustkę, mięsień sercowy i okrężnicę, omamy akustyczne i wizualne, depresja, fobia, zachowania agresywne, pobudzenie, dezorientacja, zaburzenia myślenia, zaburzenia mowy, mimowolne ruchy twarzy przypominające grymasy (dyskineza ustno-twarzowa), niekontrolowane ruchy ciała z żywą gestykulacją (choreoatetozą), zapalenie nerwów obwodowych, parestezję (spaczone odczuwanie bodźców w wyniku zmian w nerwach lub drogach czuciowych), niedowład kończyn, zaburzenia ruch gałek ocznych, zaburzenia przewodnictwa, nadciśnienie lub niedociśnienie, ból brzucha, różne postaci zapalenia wątroby (cholestatyczne, wątrobowokomórkowe, typu mieszanego), żółtaczką, toczeń rumieniowaty układowy, świąd, osłabienie mięśniowe.

Bardzo rzadko występują: agranulocytoza, anemia aplastyczna, pancytopenia, aplazja szpiku, anemia, anemia megaloblastyczna, porfiria, retikulocytoza, anemia hemolityczna (zaburzenia czynności szpiku kostnego), aseptyczne zapalenie opon mózgowych z drgawkami klonicznymi i eozynofilią, reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczyńioruchowy, zwiększenie stężenia prolaktyny z objawami (lub bezobjawowo) mlekotoku, ginekomastii (rozrost tkanki właściwej gruczołu sutkowego) u mężczyzn), zaburzeniami czynności tarczycy (zmniejszenie stężenia FT4, T3, T4) i zwiększenie stężenia TSH; zaburzenia metabolizmu kostnego (zmniejszenie poziomu wapnia i 25-hydroksycholekalcyferolu w surowicy), co w rzadkich przypadkach prowadzi do uszkodzenia kości (osteoporoza/osteomalacja); zwiększenie stężenia cholesterolu, HDL i trójglicerydów, uaktywnienie się utajonego zespołu psychotycznego, zaburzenia smaku, złośliwy zespół neuroleptyczny (groźne, zagrażające życiu powikłanie występujące głównie u osób leczonych lekami neuroleptycznymi), utrata przezroczystości soczewek, zapalenie spojówek, wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego, zaburzenia słuchu (szumy uszne, zwiększenie lub zmniejszenie wrażliwości słuchowej, zmiany percepcji tonów), bradykardia, arytmia, blok przedsionkowo-komorowy niekiedy z utratą przytomności lub omdleniem (zaburzenia rytmu i przewodnictwa serca), zapaść, zastoinowa niewydolność serca, zaostrzenie choroby wieńcowej, zakrzepowe zapalenie żył, epizody zakrzepowo-zatorowe, reakcje nadwrażliwości ze strony płuc z gorączką, dusznością, także zapalenia albo zwłóknienia płuc (w razie wystąpienia tych reakcji leczenie karbamazepiny należy przerwać), zapalenie jamy ustnej, dziąseł, języka; zapalenie trzustki, ziarniniakowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby, zespół Stevens-Johnson'a (martwica toksyczno-rozplywna naskórka), toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella, ang. toxic epidermal necrolysis TEN jest ostrym schorzeniem związanym z martwicą naskórka), nadwrażliwość na światło, rumień wielopostaciowy i guzowaty, zmiany w pigmentacji skóry, plamica, łysienie, obfite pocenie, trądzik, hirsutyzm, bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni, zaburzenia spermiogenezy (zmniejszenie liczebności plemników lub/i zmniejszenie ruchliwości), zaburzenia płodności u mężczyzn, zaburzenia libido, impotencja. Pojedyncze przypadki: zmniejszenie stężenia kwasu foliowego, witaminy B₁₂ i homocysteiny w surowicy krwi. Istnieją doniesienia, że karbamazepina zaostrza objawy chorobowe stwardnienia rozsianego.

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, karbamazepina może zwiększać częstość napadów padaczkowych. Napady padaczkowe typu „absences” (specjalna postać napadu padaczkowego mająca początek w obydwu półkulach mózgowych) mogą być intensyfikowane lub wyzwalane (ChPL Finlepsin).

DIKLOFENAK

Przedstawiono działania niepożądane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Diclac 75 Duo, 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Reakcje niepożądane zostały pogrupowane na podstawie częstości, według następującej konwencji (zaczynając od najczęstszych): często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko (do $< 1/10000$), z pojedynczymi przypadkami łącznie. Wymienione działania niepożądane obejmują doniesienia dotyczące krótko- i długotrwałego stosowania diklofenaku w postaci tabletek dojelitowych i (lub) innych postaci farmaceutycznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość (w tym niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna), agranulocytoza.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne i rzekomoanafilaktyczne (w tym niedociśnienie tętnicze i wstrząs); Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy (w tym obrzęk twarzy).

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko: dezorientacja, depresja, bezsenność, koszmary senne, drażliwość, zaburzenia psychotyczne. Zaburzenia układu nerwowego Często: ból głowy, zawroty głowy; Rzadko: senność Bardzo rzadko: parestezje, zaburzenia pamięci, drgawki, lęk, drżenie mięśni, jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zaburzenia smaku, udar naczyniowy mózgu.

Zaburzenia oka

Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, nieostre widzenie, podwójne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: zawroty głowy; Bardzo rzadko: szумы uszne, zaburzenia słuchu.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: astma (włącznie z dusznością); Bardzo rzadko: zapalenie płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wzdęcie, jadłowstręt; Rzadko: zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie z przewodu pokarmowego, krwawe wymioty, krwawa biegunka, smoliste stolce, choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (ewentualnie z krwawieniem lub perforacją); Bardzo rzadko: zapalenie okrężnicy (w tym krwotoczne zapalenie okrężnicy i zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia okrężnicy lub choroby Leśniowskiego-Crohna), zaparcie, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie języka, schorzenia przełyku, błoniaste zwężenie jelita, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności aminotransferaz; Rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczką, zaburzenia czynności wątroby; Bardzo rzadko: piorunujące zapalenie wątroby, martwica wątroby, niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka; Rzadko: pokrzywka; Bardzo rzadko: wykwity pęcherzowe, wyprysk, rumień, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie naskórka (zespół Lyella), złuszczone zapalenie skóry, wypadanie włosów, nadwrażliwość na światło, plamica, plamica alergiczna, świąd.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, krwimocz, białkomocz, zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, martwica brodawek nerkowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: obrzęk.

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia i niewydolności serca. Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie diklofenaku, szczególnie długotrwale w dużych dawkach, może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar) (Diclo 75 Duo ChPL).

KLODRONIAN DISODOWY

Przedstawiono działania niepożądane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Sindronat, 400 mg, kapsułki twarde.

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest biegunka, zwykle o niewielkim nasileniu, występująca zazwyczaj po zastosowaniu dużych dawek produktu leczniczego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Bezobjawowa hipokalcemia; Rzadko: objawowa hipokalcemia; zwiększone stężenie hormonu przytarczyc w krwi związane ze zmniejszonym stężeniem wapnia we krwi; zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej w krwi¹

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka (zwykle łagodne), nudności (zwykle łagodne), wymioty (zwykle łagodne)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększenie aktywności aminotransferaz - zwykle w zakresie wartości prawidłowych; rzadko: zwiększenie aktywności aminotransferaz dwukrotnie powyżej normy bez współistniejących zaburzeń czynności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: reakcja nadwrażliwości przebiegająca jako reakcja skórna

Działania niepożądane, które opisano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu:

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zaburzenia parametrów oddechowych u pacjentów z astmą aspirynową, reakcje nadwrażliwości przebiegające jako zaburzenia oddychania.

Zaburzenie nerek i dróg moczowych: zaburzenie czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu i białkomocz); zgłaszano pojedyncze przypadki niewydolności nerek prowadzące do zgonu, zwłaszcza podczas jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, najczęściej diklofenaku.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: zgłaszano pojedyncze przypadki martwicy kości żuchwy, głównie u pacjentów wcześniej leczonych aminobisfosfonianami, takimi jak zoedronian i pamidronian (ChPL Sindronat 400).

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej, zawierających substancję czynną amitryptylina, karbamazepina, diklofenak, klodronian disodowy na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r.

¹ u pacjentów z chorobą przerzutową, może również wynikać z przerzutów do wątroby i kości

Tabela 21. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających substancje czynne amitriptylina, karbamazepina, diklofenak, klodronian disodowy na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r.

SC	Nazwa, postać i dawka leku, zaw. opak., kod EAN	GL	UCZ	CH	CD	WLF	Zakres wskazań ref.	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WD \$		
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg, 60 szt., 5909991048914	183.0, Leki przeciwdepresyjne - trójpierścieniowe	6,91	7,26	8,22	3,09	zarejestrowane wskazania na dzień wydania	neuralgia; ból neuropatyczny	30%	6,06		
	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg, 60 szt., 5909991049010		3,78	3,97	4,35	1,23				3,49		
	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg, 60 szt., 5909991048914		6,91	7,26	8,22	3,09			Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	bezpłatny	5,13
	Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg, 60 szt., 5909991049010		3,78	3,97	4,35	1,23						3,12
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg, 50 szt., 5909990043910	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	14,33	10,35	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	-	bezpłatny	3,98		
	Finlepsin, tabl., 200 mg, 50 szt., 5909991014117		10,26	10,77	13,76	10,35		-		3,41		
	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedł. uwaln., 200 mg, 50 szt., 5909991030315		10,26	10,77	13,76	10,35		-		3,41		
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedł. uwaln., 400 mg, 30 szt., 5909991014216		11,77	12,36	15,84	12,42		-		3,42		
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedł. uwaln., 400 mg, 50 szt., 5909991014223		19,55	20,53	25,34	20,70		-		4,64		
	Neurotop retard 300, tabl. o przedł. uwaln., 300 mg, 50 szt., 5909990244515		11,83	12,42	16,40	15,53		-		0,87		
	Neurotop retard 600, tabl. o przedł. uwaln., 600 mg, 50 szt., 5909990244614		23,65	24,83	31,05	31,05		-		0,00		
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 100 ml, 5909990341917	e do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	6,48	6,80	9,21	8,22		-		0,99		
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 250 ml, 5909990341924	15,12	15,88	20,56	20,56	-		0,00				
	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfik. uwaln., 200 mg, 50 szt., 5909990120215	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	11,88	12,47	15,46	10,35		-		5,11		
	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfik. uwaln., 400 mg, 30 szt., 5909990120116		12,10	12,71	16,19	12,42		-		3,77		
	Amizepin, tabl., 200 mg, 50 szt., 5909990043910		10,80	11,34	14,33	10,35		zarejestrowanych wskazań na dzień		stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe	7,18	
	Finlepsin, tabl., 200 mg, 50 szt., 5909991014117	10,26	10,77	13,76	10,35	ryczałt					6,61	

SC	Nazwa, postać i dawka leku, zaw. opak., kod EAN	GL	UCZ	CH	CD	WLF	Zakres wskazań ref.	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WD \$	
	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedl. uwaln., 200 mg, 50 szt., 5909991030315	e do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,26	10,77	13,76	10,35	Padaczka	bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	6,61	
	Neurotop retard 300, tabl. o przedl. uwaln., 300 mg, 50 szt., 5909990244515		11,83	12,42	16,40	15,53				4,07	
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 100 ml, 5909990341917		6,48	6,80	9,21	8,22				4,19	
	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 250 ml, 5909990341924		15,12	15,88	20,56	20,56				3,20	
	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfik. uwaln., 200 mg, 50 szt., 5909990120215		11,88	12,47	15,46	10,35				8,31	
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedl. uwaln., 400 mg, 30 szt., 5909991014216		11,77	12,36	15,84	12,42				6,62	
	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedl. uwaln., 400 mg, 50 szt., 5909991014223		19,55	20,53	25,34	20,70				7,84	
	Neurotop retard 600, tabl. o przedl. uwaln., 600 mg, 50 szt., 5909990244614		23,65	24,83	31,05	31,05				3,20	
Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfik. uwaln., 400 mg, 30 szt., 5909990120116	12,10	12,71	16,19	12,42	6,97						
Diclofenacum	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml, 5 amp.po 3 ml, 5909990753017	141.3, Niesteroidowe leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	5,78	6,07	7,60	5,25	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ból w przebiegu chorób nowotworowych w przypadkach innych niż określone w ChPL	50%	4,98	
	Diclac, roztwór do wstrzykiwań domięśniowych, 75 mg/3 ml, 10 amp.po 3 ml, 5909990753024		11,61	12,19	14,98	10,51				9,73	
	Naklofen, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 5 amp.po 3 ml, 5909990241910		5,81	6,10	7,63	5,25				5,01	
	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfik. uwaln., 150 mg, 20 szt., 5909990957811	141.1, Niesteroidowe leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	12,74	13,38	17,13	15,38				50%	9,44
	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfik. uwaln., 150 mg, 10 szt., 5909990957828		6,37	6,69	8,87	7,69					5,03
	Diclac 150 Duo, tabl. o zmodyfik. uwaln., 150 mg, 20 tabl., 5909997199627		12,04	12,64	16,39	15,38					8,70
	Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfik. uwaln., 75 mg, 20 szt., 5909990957712		7,99	8,39	10,57	7,69					6,73

SC	Nazwa, postać i dawka leku, zaw. opak., kod EAN	GL	UCZ	CH	CD	WLF	Zakres wskazań ref.	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
	Diclac 75 Duo, tabl. o zmodyfik. uwaln., 75 mg, 10 szt., 5909990957729		3,94	4,14	5,26	3,84				3,34
	DicloDuo, kaps. o zmodyfik. uwaln., 75 mg, 30 szt., 5909990752010		11,07	11,62	14,65	11,53				8,89
	Majamil prolongatum, tabl. o przedl. uwaln., 100 mg, 20 szt., 5909990033614		5,13	5,39	8,14	8,14				4,07
	Naklofen Duo, kaps. o zmodyfik. uwaln., 75 mg, 20 szt., 5909990487714		6,74	7,08	9,26	7,69				5,42
	Olfen 75 SR, tabl. powl. o przedl. uwalnianiu, 75 mg, 30 szt., 5909990974122		11,45	12,02	15,05	11,53				9,29
	Olfen Uno, tabl. o zmodyfik. uwaln., 150 mg, 30 szt., 5909990457120		16,96	17,81	22,68	22,68				11,34
	Olfen Uno, Dicloratio Uno, tabl. o zmodyfik. uwaln., 150 mg, 10 szt., 5909990457113		6,37	6,69	8,87	7,69				5,03
Dinatrij clodronas	Bonefos, kaps. twarde, 400 mg, 100 szt., 5909990029815	146.1, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniary doustne - kwas klodronowy	270,00	283,50	303,09	301,01	Nowotwory złośliwe - Przerzuty osteolityczne w chorobach nowotworowych	postępujące kostniejące zapalenie mięśni	ryczałt	5,28
	Bonefos, kaps. twarde, 400 mg, 100 szt., 5909990029822		270,00	283,50	303,09	301,01				5,28
	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg, 100 szt., 5909990421879		269,98	283,48	303,07	301,01				5,26
	Sindronat, kaps. twarde, 400 mg, 120 szt., 5909990953530		324,00	340,20	361,21	361,21				3,20

SC – substancja czynna; GL – grupa limitowa; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto, CD – Cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono wydatki płatnika publicznego na finansowanie amitryptyliny, karbamazepiny, diklofenaku, klodronianu disodowego, w latach 2014, 2015 i 2016 na podstawie danych NFZ. Przedstawione dane dotyczą leków dostępnych w aptece na receptę zawierających oceniane substancje czynne we wszystkich refundowanych wskazaniach. Dane za rok 2016 dotyczą okresu styczeń–luty.

Zgodnie z uwagami przesłanymi przez NFZ nie jest możliwe do określenia w sposób bezpośredni z uwagi na brak na receptce informacji dotyczącej rozpoznania w jakim dany lek jest przepisywany. Dane dotyczące refundacji aptecznej, w której występują leki zawierające oceniane substancje czynne oraz dane dotyczące świadczeń zdrowotnych z wyszczególnieniem rozpoznań ICD-10 znajdują się w odrębnych bazach danych NFZ.

Finansowanie przedmiotowych substancji we wszystkich refundowanych wskazaniach wiązało się z średnimi rocznymi (lata 2014–2015) kosztami refundacji rzędu:

- amitryptylina: 798 134 zł
- karbamazepina: 25 595 662 zł
- diklofenak: 22 831 659 zł
- klodronian disodowy: 7 986 814 zł

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22. Liczba pacjentów (unikalne niepowtarzające się numery PESEL), u których zrefundowano leki zawierające substancje czynne z wartością ich refundacji, liczbą opakowań w podziale w latach 2014 – 2016*.

Substancja czynna	2014		2015		2016	
	Liczba pacjentów	wartość refundacji leku (zł)	Liczba pacjentów	wartość refundacji leku (zł)	Liczba pacjentów	wartość refundacji leku (zł)
AMITRIPTYLINI HYDROCHLORIDUM	55 572	803 282,83	56 550	792 985,27	30 702	225 912,30
CARBAMAZEPINUM	236 025	25 521 382,96	230 167	25 669 942,54	150 369	7 286 589,99
DICLOFENACUM NATRICUM	1 735 823	23 003 179,10	1 640 346	22 660 139,55	446 790	4 586 765,95
DINATRII CLODRONAS	5 098	9 497 963,02	3 454	6 475 665,36	1 742	1 677 967,47

*- dane za rok 2016 obejmują miesiące: styczeń - marzec

Szczegółowe wydatki wg kodów EAN zostały przedstawione z załączniku (rozdz. 7.5) do niniejszego opracowania.

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 1.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące cyklicznego przygotowania materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych substancji czynnych we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dostępnych w ramach wykazu: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z uwzględnieniem: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Niniejsze opracowanie dotyczy substancji czynnych: amitryptylina, karbamazepina, diklofenak, klodronian disodowy w następujących wskazaniach pozarejestacyjnych:

- amitryptylina: neuralgie; ból neuropatyczny;
- karbamazepina: neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL;
- diklofenak: postępujące kostniejące zapalenie mięśni;
- klodronian disodowy: dyskopatie;

Amitryptylina, karbamazepina, klodronian disodowy oraz diklofenak w ocenianych wskazaniach były już przedmiotem oceny Agencji: Karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Raport Nr: AOTM-RK-434-23/2013. Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację powyższego opracowania.

Problem zdrowotny

Ból neuropatyczny

Ból neuropatyczny to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą czuciowego układu nerwowego. W chorobie nowotworowej dochodzi do uszkodzenia układu nerwowego poprzez ucisk lub naciekanie przez guz, w przebiegu zespołów paranowotworowych, po leczeniu onkologicznym oraz w przebiegu chorób towarzyszących. Częstość występowania nowotworowego bólu neuropatycznego jest trudna do oszacowania ze względu na trudności diagnostyczne. Ocenia się, że tego typu ból występuje, w zależności od przyjętych metod oceny klinicznej, u 19-39,1% pacjentów z bólem nowotworowym (może to być jednak wartość zaniżona). Ból neuropatyczny wiąże się ponadto z wyższym natężeniem ból.

Dyskopatie

Dyskopatia jest zespołem zmian patologicznych w obrębie jądra miażdżystego, z towarzyszącym uszkodzeniem struktur łącznotkankowych. Dotyczy najczęściej odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa i jest najczęstszą przyczyną dolegliwości bólowych w tym obszarze. Podobnie jak inne neurologiczne choroby przewlekłe, w mniejszym lub w większym stopniu wpływa na jakość życia, w zależności od częstotliwości nawrotów dolegliwości i ich nasilenia. Ze względu na to, że choroba dotyczy najczęściej osób aktywnych zawodowo, jest częstą przyczyną absencji w pracy, co prowadzi niejednokrotnie do utraty pracy, konieczności przekwalifikowania pracownika, a nierzadko do pogorszenia statusu ekonomicznego. Nawroty dolegliwości bólowych często zaburzają pełnienie ról społecznych i w konsekwencji mogą prowadzić do zaburzeń depresyjnych. Szacuje się, że nawet 60–80% ludzi doświadcza przynajmniej raz w życiu bólu kręgosłupa. Na przewlekły ból krzyża cierpi 38–74% mężczyzn i 14–23% kobiet. Dolegliwości towarzyszące dyskopatii mają charakter nawrotowy i nawet wykonanie zabiegu operacyjnego nie gwarantuje pełnego wyleczenia. Dominującym objawem są dolegliwości bólowe i związane z tym pogorszenie sprawności funkcjonalnej, co może mieć wpływ na pogorszenie jakości życia pacjentów.

Postępujące kostniejące zapalenie mięśni

Postępujące kostniejące zapalenie mięśni (FOP) jest bardzo rzadką, nieuleczalną chorobą genetyczną, charakteryzującą się heterotopowym powstawaniem tkanki kostnej w miejsce tkanki łącznej (ścięgien, więzadeł oraz mięśni). Występuje raz na 1-2 mln urodzeń. Zdaniem eksperta w Polsce choruje kilkanaście osób. Częstym (70-90%) czynnikiem predykcyjnym występującym po urodzeniu są malformacje dużych paluchów u stóp.

Oceniana technologia medyczna

Amitryptylina

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego monoamin;

Karbamazepina

Grupa farmakoterapeutyczna: Ośrodkowy układ nerwowy, leki przeciwdrgawkowe, pochodne karboksamidu, karbamazepina

Diklofenak

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne; pochodne kwasu octowego

Klodronian disodowy

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach układu kostnego; Leki wpływające na strukturę i mineralizację kości; Bisfosfoniany; Kwas klodronowy

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Amitryptylina, karbamazepina

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny oceniano w leczeniu neuralgii i bólu neuropatycznego. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania karbamazepiny oceniano w leczeniu neuralgii i bólu neuropatycznego w przypadkach innych niż określone Charakterystyce Produktu Leczniczego. W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono:

- 2 przeglądy dotyczące skuteczności amitryptyliny i karbamazepiny w leczeniu bólu neuropatycznego;
- 8 przeglądów systematycznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu różnego typu bólu neuropatycznego: bólu neuropatycznego ogółem; bólu neuropatycznego w przebiegu choroby Fabry'ego; w leczeniu bólu neuropatycznego u pacjentów z rdzeniowym bólem pourazowym; w leczeniu neuralgii półpaścowej i innych rzadziej występujących neuropatii; neuropatii indukowanej chemioterapią; neuropatii cukrzycowej; bólu fantomowego po amputacji kończyny.

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników przeglądów dotyczących skuteczności amitryptyliny i karbamazepiny w leczeniu bólu neuropatycznego (wyniki skumulowane dla różnych typów bólu neuropatycznego)

Moore 2015

Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania amitryptyliny w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym bólem neuropatycznym.

Wyniki: W analizie uwzględniono 17 badań RCT (1342 pacjentów). Analizy dokonano na trzech poziomach jakości dowodów: pierwszy obejmował badania najwyższej jakości; drugi dane z badań, które nie spełniły jednego lub kilku warunków przedstawionych w punkcie pierwszym, liczących co najmniej 200 uczestników; trzeci dane z badań liczących mniej niż 200 uczestników lub badań, których błędy metodologiczne ograniczały interpretację wyników. Badania włączone do analizy skuteczności amitryptyliny należały do trzeciego poziomu ze względu na krótki czas trwania, liczbę uczestników oraz opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania etc.

Nie odnotowano i.s. różnic w ocenie redukcji bólu między amitryptyliną vs. placebo w większości włączonych badań. Znamienne przewagę raportowano jedynie w 2/7 badań (badania bardzo niskiej jakości). Nie notowano znamiennej przewagi amitryptyliny w ocenie z aktywnymi komparatorami. U większości pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego: u 55% pacjentów przyjmujących amitryptylinę vs. 36% przyjmujących placebo (RR=1,54, [95% CI: 1,32 do 1,81]). Nie odnotowano różnic w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz liczby wykluczonych pacjentów (na podstawie badań bardzo niskiej jakości).

Wnioski autorów: autorzy przeglądu wskazują, iż amitryptylina od wielu lat stanowi pierwszą linię leczenia pierwszego bólu neuropatycznego. Brak jednoznacznych dowodów wysokiej jakości, potwierdzających

skuteczność amitryptyliny należy zestawić z wieloletnią praktyką jej stosowania w terapii bólu neuropatycznego. Nie odnaleziono również dowodów na brak efektywności amitryptyliny. Według autorów, amitryptylina powinna być nadal stosowana w leczeniu bólu neuropatycznego, trzeba jednak pamiętać, iż w istocie tylko niewielka część pacjentów może osiągnąć zadowalającą redukcję natężenia bólu.

Wiffen 2014

Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego i fibromialgii

Wyniki: do przeglądu włączono 10 badań o łącznej populacji 480 pacjentów z nerwobólem nerwu trójdzielnego, neuropatią cukrzycową oraz bólem po udarze mózgu (średni wiek 52–59 lat). Włączone badania grupowano na podstawie oceny ich jakości na trzech poziomach: pierwszy obejmował badania najwyższej jakości; drugi dane z badań, które nie spełniły jednego lub kilku warunków z poziomu pierwszego, liczących co najmniej 200 uczestników; trzeci dane z badań liczących mniej niż 200 uczestników lub badań, których błędy metodologiczne ograniczały interpretację wyników.

Badania włączone do analizy skuteczności karbamazepiny należały do trzeciego poziomu, większość o krótkim czasie trwania – 4 tyg. lub mniej. Na podstawie analizy 4 badań odnotowano znamienne wyższą skuteczność karbamazepiny vs. placebo w redukcji nasilenia bólu jakiegokolwiek typu. Poprawę raportowano u 61% (56/92) pacjentów, u których podawano karbamazepinę vs. 9% (9/96) w grupie placebo (RR=6,5 [95% CI: 3,4 do 12,2]). Badania porównujące karbamazepinę z aktywnymi komparatorami nie dostarczały wystarczającej ilości danych, aby móc wyciągnąć konkluzywne wnioski.

Na podstawie analizy wyników 4 badań wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego notowano i.s. częściej wśród uczestników leczonych karbamazepiną, 65% (113/117) vs. 27% (47/173) w grupie placebo. Liczba pacjentów wykluczonych z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyniosła 8/263 wśród leczonych karbamazepiną. W grupie placebo nie odnotowywano wykluczeń (0/255). Raportowano 5 zgonów pacjentów stosujących karbamazepinę – bez określenia jednoznacznego związku z jej zastosowaniem.

Wnioski autorów przeglądu: autorzy sugerują prawdopodobną skuteczność karbamazepiny w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego z zastrzeżeniem, iż nie odnaleziono badań wysokiej jakości trwających dłużej niż cztery tygodnie. W związku z tym, należy zachować ostrożność w ich interpretacji oraz umiarkowane podejście w ocenie korzyści klinicznych wynikających z zastosowania karbamazepiny wobec innych możliwych interwencji.

Ograniczenia: Zgodnie z opisem zakresu przeglądu, wyszukiwanie obejmowało ból neuropatyczny, w tym m.in. leczenie neuralgii nerwu trójdzielnego oraz neuropatii cukrzycowej, które stanowią wskazania rejestracyjne. W związku z tym wyniki skuteczności nie odpowiadają ściśle zakresowi wnioskowanych wskazań.

Finnerup 2015

Cel przeglądu: przegląd metod leczenia bólu neuropatycznego u dorosłych.

Wyniki: ogółem do metaanalizy włączono 229 badań RCT (w tym 12 dla amitryptyliny). Jakość badań określono jako umiarkowaną. Głównym wskaźnikiem oceny skuteczności był NNT (liczba chorych wymagających leczenia, by u jednego z nich uzyskać przynajmniej 50% ulgę w bólu). Najniższe wartości NNT odnotowano dla trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych (w tym amitryptyliny, wykazano podobną skuteczność leków z tej grupy), silnych opioidów, tramadolu i toksyny botulinowej. Wartość NNT wynosiła odpowiednio:

- trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne (w tym amitryptylina oceniana w 10/15 analizowanych badań) – 3,6 [95%CI 3,6 – 4,4]; inhibitory wychwyty serotoniny - 6,4 [95%CI: 5,2 – 8,4] badania dla - duloksetyny (9 z 14 badań); tramadol, NNT=4,7 [95%CI: 3,5 – 6,7], silne opioidy, NNT=4,3 [95%CI: 3,4 – 5,8]; toksyna botulinowa, NNT= 1,9 [95%CI: 1,5 – 2,4], pregabalina, NNT=7,7 [95%CI: 6,5 – 9,4]; gabapentyna, NNT= 7,2 [95%CI: 5,9 – 9,21]; kapsaicyna uwalniana z plastrów, NNT=10,6 [95%CI: 5,9 – 9,21].

Bezpieczeństwo stosowania TLPD (w tym amitryptyliny) oceniono na poziomie niskim/umiarkowanym. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami dla leków przeciwdepresyjnych (TLPD, SNRI) były: senność, zaparcia, suchość w jamie ustnej (szczególnie dla TLPD), nudności (szczególnie dla duloksetyny).

Do oceny skuteczności karbamazepiny włączono 2 badania (Österberg 2005, Leijon 1989). Wyniki dla skuteczności karbamazepiny zostały uznane za niekonkluzywne (niska jakość włączonych badań, wątpliwości w zakresie bezpieczeństwa). NNT dla karbamazepiny oszacowano na poziomie 3,4 [95% CI: 1,8 – 105]. Profil bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny określono jako niski (NNH=5,5 [95% CI: 4,3 – 79]). Wskazano następujące ostrzeżenia dla stosowania karbamazepiny: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, anemia aplastyczna/agranulocytoza.

Diklofenak

W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pierwotnych ani wtórnych oceniających efektywność kliniczną diklofenaku dokładnie we wskazaniu określonym zleceniem, tj. dyskopatia. W związku z faktem, iż dyskopatia stanowi zespół zmian patologicznych w obrębie krążków międzykręgowych (najczęściej odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa) i jest najczęstszą przyczyną dolegliwości bólowych w tym obszarze, do analizy włączono 3 przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w leczeniu przewlekłego bólu lędźwiowo-krzyżowego (Enthoven 2016, AHRQ 2015) oraz bólu neuropatycznego (Moore 2015a).

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników przeglądów dotyczących oceny skuteczności NLPZ w leczeniu bólu dolnego odcinka kręgosłupa.

Enthoven 2016

Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego bólu lędźwiowo-krzyżowego.

Do przeglądu włączono 13 badań RCT (ogółem 1354 pacjentów), w których oceniano skuteczność NLPZ vs. placebo (6 badań) oraz vs. aktywny komparator lub inna metoda leczenia. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 56 dni wykazano istotną statystycznie przewagę NLPZ vs. placebo w ocenie poziomu natężenia bólu wg Visual Analogue Scale. Przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 84 dni, odnotowano i.s. różnicę na korzyść NLPZ vs. placebo w ocenie funkcjonowania pacjenta – ocena niepełnosprawności wg Kwestionariusza: Roland Morris Disability Questionnaire. Nie odnotowano znamienych różnic NLPZ vs. placebo w ocenie występowania zdarzeń niepożądanych.

W 3 badaniach oceniano różnicę między poszczególnymi typami NLPZ tj. ibuprofen vs. diklofenak, piroksykam vs. indometacyna, diklofenak vs. etorykoksyb. Nie wykazano znamienych różnic skuteczności między poszczególnymi lekami (główne ograniczenie: mała liczebność prób). Występowanie zdarzeń niepożądanych raportowano i.s. częściej w grupie diklofenaku vs. ibuprofenu. Nie odnotowano i.s. różnic w ocenie skuteczności oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych między NLPZ vs. leki przeciwbólowe innego typu tj.: paracetamol, tramadol, pregabalina. Nie raportowano znamienych różnic w ocenie selektywnych i nieselektywnych NLPZ (na podstawie 1 badania).

AHRQ 2015

Cel przeglądu: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego bólu lędźwiowo-krzyżowego.

Wyniki: Stosowanie NLPZ vs. placebo w leczeniu ostrego, podostrego oraz przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa wiązało się z niewielkim wpływem na redukcję nasilenia bólu dolnego, przy czym wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej (ból ostry: WMD= -8,39 [95% CI -12,68 do -4,10; p>0,1], ból przewlekły: WMD: -12,40, [95% CI -15,53 to -9,26; p>0,5], siła dowodów – umiarkowana).

Wyniku analizy porównawczej paracetamolu vs. NLPZ nie odnotowano znamienych różnic w ocenie nasilenia bólu oraz ogólnej poprawy stanu zdrowia. Nie notowano znamienych różnic między poszczególnymi NLPZ w leczeniu zarówno ostrego, jak i przewlekłego bólu kręgosłupa (siła dowodów – umiarkowana). Nie odnotowano różnic i.s. dla porównania NLPZ vs. placebo w ocenie nasilenia ból w dolnym odcinku kręgosłupa powiązanych z zespołem korzeniowym. Zdarzenia niepożądane raportowano i.s. częściej u pacjentów leczonych NLPZ vs. placebo (analiza 10 badań).

Klodronian disodowy

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono nowych badań (data odcięcia grudzień 2013 r.) w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania klodronianu disodowego w leczeniu postępującego kostniejącego zapalenia mięśni.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Amitryptylina, karbamazepina – neuralgia, ból neuropatyczny

W ramach aktualizacji poprzedniego opracowania odnaleziono dodatkowe rekomendacje dotyczące leczenia neuralgii i bólu neuropatycznego. Wszystkie odnalezione opracowania wymieniają amitryptylinę jako interwencję rekomendowaną w leczeniu bólu neuropatycznego. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego z 2014 r. jako leki pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego wskazują: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, imipramina), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny SNRI (wenlafaksyna lub duloksetyna), pregabalina lub gabapentyna. Zalecenia w zakresie stosowania TLPD oraz SNRI są zgodne z rekomendacją grupy NeuPSIG 2015. Wytyczne National

Institute for Health and Clinical Excellence z 2013 r., zaktualizowane w 2014 r. jako leczenie z wyboru zalecają amitryptylinę, duloksetynę, gabapentynę lub pregabalinę. Jeśli terapia jednym lekiem nie przynosi rezultatów, należy przeprowadzić zmianę na jeden z pozostałych.

Karbamazepina stanowi terapię z wyboru jedynie w terapii neuralgii nerwu trójdzielnego, która stanowi wskazanie rejestracyjne. Karbamazepina nie jest wymieniana w zaleceniach w innych zakresach leczenia bólu neuropatycznego. Na podstawie przeglądu systematycznego literatury i analizy badań przeprowadzonej przez grupę NeuPSIG, wyniki dla karbamazepiny zostały uznane za niekonkluzywne.

Diklofenak – dyskopatie

Wytyczne wskazują na zasadność stosowania NLPZ w kontroli stanów bólowych oraz zapalnych dolnego odcinka kręgosłupa, przy czym podkreślają konieczność zwrócenia uwagi na ryzyko wystąpienia zaburzeń układu krążenia i przewodu pokarmowego.

Klodronian disodowy - postępujące kostniejące zapalenie mięśni

W wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych leczenia (data odcięcia grudzień 2013 r) postępującego kostniejącego zapalenia mięśni.

6. Źródła

- Agius 2014** Agius AM. Prospective three-year follow up of a cohort study of 240 patients with chronic facial pain. *Journal of Laryngology and Otology* 2014; 128(6):518-526.
- AHRQ 2016** Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M, Fu R, Dana T, Kraegel P, Griffin J, Grusing S, Brodt E. Noninvasive Treatments for Low Back Pain. Comparative Effectiveness Review No. 169. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-I.) AHRQ Publication No. 16-EHC004-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; February 2016
- ASCO 2014** Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J et al (2014) Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 32:1941–1967
- Besi 2016** Besi E. Comparison of tolerability and adverse symptoms in oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia and neuralgiform headaches using the Liverpool Adverse Events Profile (AEP). *Journal of Headache and Pain* 2015; 16(1):
- Chu 2015** Chu SH, Lee YJ, Lee ES, Geng Y, Wang XS, Cleeland CS. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2015; 23(2):513-524.
- Ciałkowska-Rysz 2014** Ciałkowska Rysz A, Dzierżanowski T, Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby 2014, *Medycyna Paliatywna* 2014; 6(1): 1-6
- CDL 2014** Colorado Division of Workers' Compensation. Low back pain medical treatment guidelines. Denver (CO): 2014 Feb 3. 112 p.
- Diclac 75 Duo ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac 75 Duo, 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
- Driessens 1998** Driessens M, Famaey JP, Orloff S, Chochrad I, Cleppe D, de Brabanter G, et al. Efficacy and tolerability of sustained-release ibuprofen in the treatment of patients with chronic back pain. *Current Therapeutic Research* 1994;55(11):1283–92.
- Enthoven 2016** Enthoven-Wendy TM, Roelofs-Pepijn DDM, Deyo RA, van-Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016
- Finlepsin ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego, Finlepsin, 200 mg, tabletki
- Finnerup 2015** Finnerup, N. B. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 14, 162–173 (2015)
- GMMMG 2014** Greater Manchester Medicines Management Group's, Neuropathic Pain Guideline, March 2014
- Guy 2014** Guy S, Mehta S, Leff L, Teasell R, Loh E. Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis. *Spinal Cord* 2014; 52(2):89-96
- Haviv 2014** Haviv Y. Painful traumatic trigeminal neuropathy: an open study on the pharmacotherapeutic response to stepped treatment. *Journal of oral & facial pain and headache* 2014; 28(1):52-60
- Kim 2013** Kim JY, Lee J, Ko Y-J, Shin J-Y, Jung S-Y, et al. (2013) Multi-Indication Carbamazepine and the Risk of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Korean Elderly Patients: A Korean Health Insurance Data-Based Study. *PLoS ONE* 8(12): e83849
- LMSG 2014** Leicester Medicines Strategy Group. Leicestershire and Rutland Clinical Commissioning Groups Guideline for non-specialists treating patients with neuropathic pain, Sept 2014
- MEHT 2014** Mid Essex Hospital Trust, Management of Neuropathic Pain - General Guidelines and Essential Information, Register No: 11063. October 2014
- Moore 2015** Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD008242.
- Moore 2015a** Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice ASC., Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD010902.
- NCCN 2014** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Guidelines for Adult Cancer Pain, Version 2.2014, 04/11/2014
- NICE 2014** The National Institute for Health and Care Excellence, Neuropathic pain –pharmacological management The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings, Issued: November 2013 Updated: December 2014 NICE clinical guideline 173 <http://guidance.nice.org.uk/CG173>
- NICE 2016** Spinal injury: assessment and initial management, NICE Guideline NG41, Methods, evidence and recommendations, February 2016
- Piano 2014** Piano V, Verhagen S, Schakwijk A, Hekster Y, Kress H, Lanteri-Minet M, Burgers J, Treede RD, Engels Y, Vissers K Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. *Pain Pract.* 2014 Jan;14(1):1-7. doi: 10.1111/papr.12036. Epub 2013 Jan 30.

- PTBBa 2014** Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: Przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część pierwsza, *Ból* 2014, Tom 15, Nr 2, s. 8-18.
Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, Leppert W, Woron J, Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Janecki M, Adamczyk A, Malec-Milewska M. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the study of pain and the Polish Neurological Society - part one. *Neurol Neurochir Pol.* 2014;48(4):262-71.
- PTBBb 2014** Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: Przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga. *Ból* 2014, Tom 15, Nr 3, s. 8-18.
Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stępień A, Krajnik M, Leppert W, Woron J, Przeklasa-Muszyńska A2, Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Janecki M, Adamczyk A, Malec-Milewska M. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part Two. *Neurol Neurochir Pol.* 2014;48(6):423-35.
- Salinas 2012** Salinas FA, Lugo LH, García HI. Efficacy of early treatment with carbamazepine in prevention of neuropathic pain inpatients with spinal cord injury. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2012;91(12):1020–7.
- Schuller 2016** Schuller Y. Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease - a systematic review. *BMC Neurology* 2016; 16:25
- Sindronat 400 ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego, Sindronat, 400 mg, kapsułki twarde
- SIGN 2013** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 136). [December 2013].
- Snedecor 2014a** Snedecor SJ. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for pain associated with postherpetic neuralgia and less common neuropathic conditions. *International Journal of Clinical Practice* 2014; 68(7):900-918
- Snedecor 2014b** Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2014; 14(2):167-184
- Sun 2015** Sun M, Zhang M, Shen J, Yan J, Zhou B, "Critical Appraisal of International Guidelines for the Management of Diabetic Neuropathy: Is There Global Agreement in the Internet Era?," *International Journal of Endocrinology*, vol. 2015, Article ID 519032, 11 pages, 2015.
- Wiffen 2014** Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD005451.

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

Amitriptylina

MEDLINE 28.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
12	Search (((("Neuralgia"[Mesh]) OR neuralgi*) OR neuralgia) OR ((Neuralgias or Neuropathic Pain or Neuropathic Pains or Pain, Neuropathic or Pains, Neuropathic or Neurodynia or Neurodynias or Neuralgia, Atypical or Atypical Neuralgia or Atypical Neuralgias or Neuralgias, Atypical or Neuralgia, Iliohypogastric Nerve or Iliohypogastric Nerve Neuralgia or Iliohypogastric Nerve Neuralgias or Nerve Neuralgia, Iliohypogastric or Nerve Neuralgias, Iliohypogastric or Neuralgias, Iliohypogastric Nerve or Paroxysmal Nerve Pain or Nerve Pain, Paroxysmal or Nerve Pains, Paroxysmal or Pain, Paroxysmal Nerve or Pains, Paroxysmal Nerve or Paroxysmal Nerve Pains or Neuralgia, Perineal or Neuralgias, Perineal or Perineal Neuralgia or Perineal Neuralgias or Neuralgia, Stump or Neuralgias, Stump or Stump Neuralgia or Stump Neuralgias or Neuralgia, Supraorbital or Neuralgias, Supraorbital or Supraorbital Neuralgia or Supraorbital Neuralgias or Neuralgia, Vidian or Neuralgias, Vidian or Vidian Neuralgia or Vidian Neuralgias or Nerve Pain or Nerve Pains or Pain, Nerve or Pains, Nerve or Neuralgia, Iliinguinal or Iliinguinal Neuralgia or Iliinguinal Neuralgias or Neuralgias, Iliinguinal)))) AND (((amitriptyline[MeSH Terms]) OR amitriptyline) OR amitriptylin*) OR ((Amitrip OR Amineurin OR Amitriptylin OR Amitrol OR Tryptine OR Damilen OR Domical OR Laroxyl OR Endep OR Lentizol OR Novoprotect OR Saroten OR Sarotex OR Syneudon OR Triptafen OR Tryptizol OR Tryptanol OR Elavil OR Anapsique))) Filters: Publication date from 2013/12/01	89
11	Search (((("Neuralgia"[Mesh]) OR neuralgi*) OR neuralgia) OR ((Neuralgias or Neuropathic Pain or Neuropathic Pains or Pain, Neuropathic or Pains, Neuropathic or Neurodynia or Neurodynias or Neuralgia, Atypical or Atypical Neuralgia or Atypical Neuralgias or Neuralgias, Atypical or Neuralgia, Iliohypogastric Nerve or Iliohypogastric Nerve Neuralgia or Iliohypogastric Nerve Neuralgias or Nerve Neuralgia, Iliohypogastric or Nerve Neuralgias, Iliohypogastric or Neuralgias, Iliohypogastric Nerve or Paroxysmal Nerve Pain or Nerve Pain, Paroxysmal or Nerve Pains, Paroxysmal or Pain, Paroxysmal Nerve or Pains, Paroxysmal Nerve or Paroxysmal Nerve Pains or Neuralgia, Perineal or Neuralgias, Perineal or Perineal Neuralgia or Perineal Neuralgias or Neuralgia, Stump or Neuralgias, Stump or Stump Neuralgia or Stump Neuralgias or Neuralgia, Supraorbital or Neuralgias, Supraorbital or Supraorbital Neuralgia or Supraorbital Neuralgias or Neuralgia, Vidian or Neuralgias, Vidian or Vidian Neuralgia or Vidian Neuralgias or Nerve Pain or Nerve Pains or Pain, Nerve or Pains, Nerve or Neuralgia, Iliinguinal or Iliinguinal Neuralgia or Iliinguinal Neuralgias or Neuralgias, Iliinguinal)))) AND (((amitriptyline[MeSH Terms]) OR amitriptyline) OR amitriptylin*) OR ((Amitrip OR Amineurin OR Amitriptylin OR Amitrol OR Tryptine OR Damilen OR Domical OR Laroxyl OR Endep OR Lentizol OR Novoprotect OR Saroten OR Sarotex OR Syneudon OR Triptafen OR Tryptizol OR Tryptanol OR Elavil OR Anapsique)))	527
10	Search (((amitriptyline[MeSH Terms]) OR amitriptyline) OR amitriptylin*) OR ((Amitrip OR Amineurin OR Amitriptylin OR Amitrol OR Tryptine OR Damilen OR Domical OR Laroxyl OR Endep OR Lentizol OR Novoprotect OR Saroten OR Sarotex OR Syneudon OR Triptafen OR Tryptizol OR Tryptanol OR Elavil OR Anapsique)))	8556
9	Search (Amitrip OR Amineurin OR Amitriptylin OR Amitrol OR Tryptine OR Damilen OR Domical OR Laroxyl OR Endep OR Lentizol OR Novoprotect OR Saroten OR Sarotex OR Syneudon OR Triptafen OR Tryptizol OR Tryptanol OR Elavil OR Anapsique)	8551
8	Search amitriptylin*	8523
7	Search amitriptyline	8504
6	Search amitriptyline[MeSH Terms]	6208
5	Search (((("Neuralgia"[Mesh]) OR neuralgi*) OR neuralgia) OR ((Neuralgias or Neuropathic Pain or Neuropathic Pains or Pain, Neuropathic or Pains, Neuropathic or Neurodynia or Neurodynias or Neuralgia, Atypical or Atypical Neuralgia or Atypical Neuralgias or Neuralgias, Atypical or Neuralgia, Iliohypogastric Nerve or Iliohypogastric Nerve Neuralgia or Iliohypogastric Nerve Neuralgias or Nerve Neuralgia, Iliohypogastric or Nerve Neuralgias, Iliohypogastric or Neuralgias, Iliohypogastric Nerve or Paroxysmal Nerve Pain or Nerve Pain, Paroxysmal or Nerve Pains, Paroxysmal or Pain, Paroxysmal Nerve or Pains, Paroxysmal Nerve or Paroxysmal Nerve Pains or Neuralgia, Perineal or Neuralgias, Perineal or Perineal Neuralgia or Perineal Neuralgias or Neuralgia, Stump or Neuralgias, Stump or Stump Neuralgia or Stump Neuralgias or Neuralgia, Supraorbital or Neuralgias, Supraorbital or Supraorbital Neuralgia or Supraorbital Neuralgias or Neuralgia, Vidian or Neuralgias, Vidian or Vidian Neuralgia or Vidian Neuralgias or Nerve Pain or Nerve Pains or Pain, Nerve or Pains, Nerve or Neuralgia, Iliinguinal or Iliinguinal Neuralgia or Iliinguinal Neuralgias or Neuralgias, Iliinguinal))))	72201
4	Search (Neuralgias or Neuropathic Pain or Neuropathic Pains or Pain, Neuropathic or Pains, Neuropathic or Neurodynia or Neurodynias or Neuralgia, Atypical or Atypical Neuralgia or Atypical Neuralgias or Neuralgias, Atypical or Neuralgia, Iliohypogastric Nerve or Iliohypogastric Nerve Neuralgia or Iliohypogastric Nerve Neuralgias or Nerve Neuralgia, Iliohypogastric or Nerve Neuralgias, Iliohypogastric or Neuralgias, Iliohypogastric Nerve or Paroxysmal Nerve Pain or Nerve Pain, Paroxysmal or Pain, Paroxysmal Nerve or Pains, Paroxysmal Nerve or Paroxysmal Nerve Pains or Neuralgia, Perineal or Neuralgias, Perineal or Perineal Neuralgia or Perineal Neuralgias or Neuralgia, Stump or Neuralgias, Stump or Stump Neuralgia or Stump Neuralgias or Neuralgia, Supraorbital or Neuralgias, Supraorbital or Supraorbital Neuralgia or Supraorbital	71720

ID	Kwerenda	Trafienia
	Neuralgias or Neuralgia, Vidian or Neuralgias, Vidian or Vidian Neuralgia or Vidian Neuralgias or Nerve Pain or Nerve Pains or Pain, Nerve or Pains, Nerve or Neuralgia, Ilioinguinal or Ilioinguinal Neuralgia or Ilioinguinal Neuralgias or Neuralgias, Ilioinguinal)	
3	Search neuralgia	25257
2	Search neuralgi*	21086
1	Search "Neuralgia"[Mesh]	15806

EMBASE 28.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp neuralgia/	72145
2	exp neuropathic pain/	22255
3	"neuralg*".af.	21066
4	neuropathic.af.	37920
5	pain.af.	870181
6	3 and 4	31792
7	(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 or 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 or pain, neuropathic or neuralgias or neurodynia or neurodynias).af.	1457
8	1 or 2 or 3 or 5 or 6	81618
9	exp amitriptyline/	26160
10	(Amitrip or Amineurin or Amitriptylin or Amitrol or Tryptine or Damilen or Domical or Laroxyl or Endep or Lentizol or Novoprotect or Saroten or Sarotex or Syneudon or Triptafen or Tryptizol or Tryptanol or Elavil or Anapsique).af.	25918
11	"amitriptylin*".af.	26642
12	9 or 10 or 11	27300
13	8 and 12	3579
14	limit 13 to yr="2013 -Current"	684

Cochrane 30.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Amitriptyline] explode all trees	1061
2	amitriptylin* (Word variations have been searched)	2559
3	#1 or #2	2559
4	MeSH descriptor: [Carbamazepine] explode all trees	745
5	carbamazepin* (Word variations have been searched)	2007
6	#4 or #5	2007
7	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	891
8	Neuralgia or Neurodynia or Neurodynias or neuropathic pain (Word variations have been searched)	2650
9	Neuralg* (Word variations have been searched)	1520
10	#7 or #8 or #9	2914
11	#3 and #10 Publication Year from 2013	77
12	#6 and #10 Publication Year from 2013	45

Karbamazepina

MEDLINE 28.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
7	Search ((((((carbamazepine[MeSH Terms]) OR carbamazepine) OR carbamazepin*) OR ((Tegretol OR Carbazepin OR Epitol OR Finlepsin OR Neurotol OR Amizepine OR carbamazepine Phosphate)))))) AND (((("Neuralgia"[Mesh]) OR neuralgi*) OR neuralgia) OR ((Neuralgias or Neuropathic Pain or Neuropathic Pains or Pain, Neuropathic or Pains, Neuropathic or Neurodynia or Neurodynias or Neuralgia, Atypical or Atypical Neuralgia or Atypical	117

ID	Kwerenda	Trafienia
	Neuralgias or Neuralgias, Atypical or Neuralgia, Iliohypogastric Nerve or Iliohypogastric Nerve Neuralgia or Iliohypogastric Nerve Neuralgias or Nerve Neuralgia, Iliohypogastric or Nerve Neuralgias, Iliohypogastric or Neuralgias, Iliohypogastric Nerve or Paroxysmal Nerve Pain or Nerve Pain, Paroxysmal or Nerve Pains, Paroxysmal or Pain, Paroxysmal Nerve or Pains, Paroxysmal Nerve or Paroxysmal Nerve Pains or Neuralgia, Perineal or Neuralgias, Perineal or Perineal Neuralgia or Perineal Neuralgias or Neuralgia, Stump or Neuralgias, Stump or Stump Neuralgia or Stump Neuralgias or Neuralgia, Supraorbital or Neuralgias, Supraorbital or Supraorbital Neuralgia or Supraorbital Neuralgias or Neuralgia, Vidian or Neuralgias, Vidian or Vidian Neuralgia or Vidian Neuralgias or Nerve Pain or Nerve Pains or Pain, Nerve or Pains, Nerve or Neuralgia, Ilioinguinal or Ilioinguinal Neuralgia or Ilioinguinal Neuralgias or Neuralgias, Ilioinguinal))) Filters: Publication date from 2013/12/01	
6	Search (((((carbamazepine[MeSH Terms]) OR carbamazepine) OR carbamazepin*) OR ((Tegretol OR Carbazepin OR Epitol OR Finlepsin OR Neurotol OR Amizepine OR carbamazepine Phosphate)))) AND (((("Neuralgia"[Mesh]) OR neuralgi*) OR neuralgia) OR ((Neuralgias or Neuropathic Pain or Neuropathic Pains or Pain, Neuropathic or Pains, Neuropathic or Neurodynia or Neurodynias or Neuralgia, Atypical or Atypical Neuralgia or Atypical Neuralgias or Neuralgias, Atypical or Neuralgia, Iliohypogastric Nerve or Iliohypogastric Nerve Neuralgia or Iliohypogastric Nerve Neuralgias, Iliohypogastric or Nerve Neuralgia, Iliohypogastric or Nerve Neuralgias, Iliohypogastric Nerve or Paroxysmal Nerve Pain or Nerve Pain, Paroxysmal or Nerve Pains, Paroxysmal or Pain, Paroxysmal Nerve or Pains, Paroxysmal Nerve or Paroxysmal Nerve Pains or Neuralgia, Perineal or Neuralgias, Perineal or Perineal Neuralgia or Perineal Neuralgias or Neuralgia, Stump or Neuralgias, Stump or Stump Neuralgia or Stump Neuralgias or Neuralgia, Supraorbital or Neuralgias, Supraorbital or Supraorbital Neuralgia or Supraorbital Neuralgias or Neuralgia, Vidian or Neuralgias, Vidian or Vidian Neuralgia or Vidian Neuralgias or Nerve Pain or Nerve Pains or Pain, Nerve or Pains, Nerve or Neuralgia, Ilioinguinal or Ilioinguinal Neuralgia or Ilioinguinal Neuralgias or Neuralgias, Ilioinguinal)))	1189
5	Search (((carbamazepine[MeSH Terms]) OR carbamazepine) OR carbamazepin*) OR ((Tegretol OR Carbazepin OR Epitol OR Finlepsin OR Neurotol OR Amizepine OR carbamazepine Phosphate))	19592
4	Search (Tegretol OR Carbazepin OR Epitol OR Finlepsin OR Neurotol OR Amizepine OR carbamazepine Phosphate)	19542
3	Search carbamazepin*	15555
2	Search carbamazepine	15504
1	Search carbamazepine[MeSH Terms]	9988

Embase 28.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp neuralgia/	72145
2	exp neuropathic pain/	22255
3	"neuralg*".af.	21066
4	neuropathic.af.	37920
5	pain.af.	870181
6	3 and 4	31792
7	(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 or 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 or pain, neuropathic or neuralgias or neurodynia or neurodynias).af.	1457
8	1 or 2 or 3 or 5 or 6	81618
9	exp amitriptyline/	26160
10	(Amitrip or Amineurin or Amitriptylin or Amitrol or Tryptine or Damilen or Domical or Laroxyl or Endep or Lentizol or Novoprotect or Saroten or Sarotex or Syneudon or Triptafen or Tryptizol or Tryptanol or Elavil or Anapsique).af.	25918
11	"amitriptylin*".af.	26642
12	9 or 10 or 11	27300
13	8 and 12	3579
14	limit 13 to yr="2013 -Current"	684

Diklofenak

MEDLINE 28.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
24	Search (((((((Intervertebral Disc Displacement[MeSH Terms]) OR (((disc) OR disc*)) AND displacement)) OR Intervertebral Disc Displacement)) OR ((Disc Displacement, Intervertebral or Disc Displacements, Intervertebral or Displacement, Intervertebral Disc or Displacements, Intervertebral Disc or Intervertebral Disc Displacement or Intervertebral Disk Displacement or Disk Displacement, Intervertebral or Disk Displacements, Intervertebral ra Displacement, Intervertebral Disk or Displacements, Intervertebral Disk or Intervertebral Disk Displacements or Disc, Herniated or Discs, Herniated or Herniated Discs or Disk, Herniated or Disks, Herniated or Herniated Disks or Herniated Disc or Slipped Disk or Disk, Slipped or Disks, Slipped or Slipped Disks or Prolapsed Disc or Disc, Prolapsed Discs, Prolapsed or Prolapsed Discs or Prolapsed Disk or Disk, Prolapsed or Disks, Prolapsed or Prolapsed Disks or Slipped Disc or Disc, Slipped or Discs, Slipped or Slipped Discs or Disk Prolapse or Disk Prolapses or Prolapse, Disk or Prolapses, Disk or Herniated Disk or Intervertebral Disc Chemolysis)))) OR (((Intervertebral Disc Degeneration[MeSH Terms]) OR (((disc) OR disc*)) AND ((Degradat* OR Degenera*)))) AND (((((((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))) OR diclofenac[MeSH Terms]) OR diclofenac) OR diclofena*) Filters: Publication date from 2013/12/01	7
23	Search (((((((Intervertebral Disc Displacement[MeSH Terms]) OR (((disc) OR disc*)) AND displacement)) OR Intervertebral Disc Displacement)) OR ((Disc Displacement, Intervertebral or Disc Displacements, Intervertebral or Displacement, Intervertebral Disc or Displacements, Intervertebral Disc or Intervertebral Disc Displacement or Intervertebral Disk Displacement or Disk Displacement, Intervertebral or Disk Displacements, Intervertebral ra Displacement, Intervertebral Disk or Displacements, Intervertebral Disk or Intervertebral Disk Displacements or Disc, Herniated or Discs, Herniated or Herniated Discs or Disk, Herniated or Disks, Herniated or Herniated Disks or Herniated Disc or Slipped Disk or Disk, Slipped or Disks, Slipped or Slipped Disks or Prolapsed Disc or Disc, Prolapsed Discs, Prolapsed or Prolapsed Discs or Prolapsed Disk or Disk, Prolapsed or Disks, Prolapsed or Prolapsed Disks or Slipped Disc or Disc, Slipped or Discs, Slipped or Slipped Discs or Disk Prolapse or Disk Prolapses or Prolapse, Disk or Prolapses, Disk or Herniated Disk or Intervertebral Disc Chemolysis)))) OR (((Intervertebral Disc Degeneration[MeSH Terms]) OR (((disc) OR disc*)) AND ((Degradat* OR Degenera*)))) AND (((((((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))) OR diclofenac[MeSH Terms]) OR diclofenac) OR diclofena*)	30
19	Search (((((((Intervertebral Disc Displacement[MeSH Terms]) OR (((disc) OR disc*)) AND displacement)) OR Intervertebral Disc Displacement)) OR ((Disc Displacement, Intervertebral or Disc Displacements, Intervertebral or Displacement, Intervertebral Disc or Displacements, Intervertebral Disc or Intervertebral Disc Displacement or Intervertebral Disk Displacement or Disk Displacement, Intervertebral or Disk Displacements, Intervertebral ra Displacement, Intervertebral Disk or Displacements, Intervertebral Disk or Intervertebral Disk Displacements or Disc, Herniated or Discs, Herniated or Herniated Discs or Disk, Herniated or Disks, Herniated or Herniated Disks or Herniated Disc or Slipped Disk or Disk, Slipped or Disks, Slipped or Slipped Disks or Prolapsed Disc or Disc, Prolapsed Discs, Prolapsed or Prolapsed Discs or Prolapsed Disk or Disk, Prolapsed or Disks, Prolapsed or Prolapsed Disks or Slipped Disc or Disc, Slipped or Discs, Slipped or Slipped Discs or Disk Prolapse or Disk Prolapses or Prolapse, Disk or Prolapses, Disk or Herniated Disk or Intervertebral Disc Chemolysis)))) OR (((Intervertebral Disc Degeneration[MeSH Terms]) OR (((disc) OR disc*)) AND ((Degradat* OR Degenera*))))	32584
18	Search (Intervertebral Disc Degeneration[MeSH Terms]) OR (((disc) OR disc*)) AND ((Degradat* OR Degenera*))	15265
17	Search (((disc) OR disc*)) AND ((Degradat* OR Degenera*))	15265
16	Search (Degradat* OR Degenera*)	438502
15	Search ((disc) OR disc*)	391597
14	Search Intervertebral Disc Degeneration[MeSH Terms]	2625
13	Search (((Intervertebral Disc Displacement[MeSH Terms]) OR (((disc) OR disc*)) AND displacement)) OR Intervertebral Disc Displacement)) OR ((Disc Displacement, Intervertebral or Disc Displacements, Intervertebral or Displacement, Intervertebral Disc or Displacements, Intervertebral Disc or Intervertebral Disc Displacement or Intervertebral Disk Displacement or Disk Displacement, Intervertebral or Disk Displacements, Intervertebral ra Displacement, Intervertebral Disk or Displacements, Intervertebral Disk or Intervertebral Disk Displacements or Disc, Herniated or Discs, Herniated or Herniated Discs or Disk, Herniated or Disks, Herniated or Herniated Disks or Herniated Disc or Slipped Disk or Disk, Slipped or Disks, Slipped or Slipped Disks or Prolapsed Disc or Disc, Prolapsed Discs, Prolapsed or Prolapsed Discs or Prolapsed Disk or Disk, Prolapsed or Disks, Prolapsed or Prolapsed Disks or Slipped Disc or Disc, Slipped or Discs, Slipped or Slipped Discs or Disk Prolapse or Disk Prolapses or Prolapse, Disk or Prolapses, Disk or Herniated Disk or Intervertebral Disc Chemolysis))	20660
12	Search (Disc Displacement, Intervertebral or Disc Displacements, Intervertebral or Displacement, Intervertebral Disc or Displacements, Intervertebral Disc or Intervertebral Disc Displacement or Intervertebral Disk Displacement or Disk Displacement, Intervertebral or Disk Displacements, Intervertebral ra Displacement, Intervertebral Disk or	18271

ID	Kwerenda	Trafienia
	Displacements, Intervertebral Disk or Intervertebral Disk Displacements or Disc, Herniated or Discs, Herniated or Herniated Discs or Disk, Herniated or Disks, Herniated or Herniated Discs or Herniated Disc or Slipped Disk or Disk, Slipped or Disks, Slipped or Slipped Discs or Prolapsed Disc or Disc, Prolapsed Discs, Prolapsed or Prolapsed Discs or Prolapsed Disk or Disk, Prolapsed or Disks, Prolapsed or Prolapsed Discs or Slipped Disc or Disc, Slipped or Discs, Slipped or Slipped Discs or Disk Prolapse or Disk Prolapses or Prolapse, Disk or Prolapses, Disk or Herniated Disk or Intervertebral Disc Chemolysis)	
11	Search (((Intervertebral Disc Displacement[MeSH Terms]) OR (((disc) OR disc*)) AND displacement)) OR Intervertebral Disc Displacement	19352
10	Search Intervertebral Disc Displacement	16956
9	Search (((disc) OR disc*)) AND displacement	19352
8	Search displacement	88721
7	Search (disc) OR disc*	391597
6	Search Intervertebral Disc Displacement[MeSH Terms]	16661
5	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))) OR diclofenac[MeSH Terms]) OR diclofenac) OR diclofena*	10588
4	Search (Diclophenac or Dicrofenac or Dichlofenal or Diclofenac Sodium or Sodium Diclofenac or pubmed 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)	10565
3	Search diclofena*	10477
2	Search diclofenac	10453
1	Search diclofenac[MeSH Terms]	6484

Embase 29.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp intervertebral disk degeneration/ or exp intervertebral disk disease/ or exp intervertebral disk hernia/	23236
2	disc.af.	58525
3	disk.af.	70772
4	degeneration.af.	174571
5	displacement.af.	68695
6	hernia.af.	73889
7	disease.af.	5625078
8	(disc hernia or disc herniation 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 disk or herniated nucleus pulposus or intervertebral disc displacement or intervertebral disc hernia or intervertebral disc prolapse or intervertebral disc displacement or intervertebral disc herniation or intervertebral disc perforation or intervertebral disc prolapse or intervertebral disc protrusion or intervertebral disk rupture or invertebral disk hernia or nucleus pulposus hernia or rupture,intervertebral disk or slipped disk or spinal disc prolapse or spinal disk disease or spinal disk hernia or thoracic disk hernia or thoracic spine disk hernia or vertebral disk hernia).af.	16271
9	exp diclofenac/	30586
10	"diclofen*" .af.	32457
11	(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).af.	6025
12	(chondrosis,intervertebral or degeneration,intervertebral disk or discopathy or disk degeneration or diskopathz or intervertebral chondrosis or intervertebral disc degeneration or spondylochondrosis or spondylodiscitis or vertebral disk degeneration).af.	8468

ID	Kwerenda	Trafienia
13	2 or 3	101923
14	4 and 13	12216
15	5 and 13	3008
16	6 and 13	15030
17	7 and 13	29116
18	1 or 8 or 12 or 14 or 15 or 16 or 17	47634
19	9 or 10 or 11	32529
20	18 and 19	142
21	limit 20 to yr="2013 -Current"	44

Cochrane 30.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc Degeneration] explode all trees	150
#2	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc Displacement] explode all trees	682
#3	disc* (Word variations have been searched)	117355
#4	degenera* or degradat* (Word variations have been searched)	7706
#5	"displacement" (Word variations have been searched)	2913
#6	#3 and #4	2287
#7	#3 and #5	1336
#8	#1 or #2 or #6 or #7	3417
#9	MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees	1461
#10	diclofenac (Word variations have been searched)	3894
#11	diclofen* (Word variations have been searched)	3941
#12	#9 or #10 or #11	3941
#13	#8 and #12 Publication Year from 2013	28

Klodronian disodowy

MEDLINE 28.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
10	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)))) AND (((clodronic acid[MeSH Terms]) OR clodronic 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))) Filters: Publication date from 2013/12/01	0
9	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)))) AND (((clodronic acid[MeSH Terms]) OR clodronic 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)))	3
8	Search ((clodronic acid[MeSH Terms]) OR clodronic 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))	2346

ID	Kwerenda	Trafienia
7	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 Cl2MDP or Dichloromethanediphosphonate or Clodronate or Clodronate Disodium or Disodium, Clodronate or Clodronate Sodium or Sodium, Clodronate or Bonefos)	2346
6	Search clodronic acid	1484
5	Search clodronic acid[MeSH Terms]	1469
4	Search (("Myositis Ossificans"[Mesh]) OR ((F brodyplasia 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))	3031
3	Search ((((((Myositis) OR myositi*)) AND ((Ossificans) OR ossifican*))) OR ((Myositis) AND Ossificans))	2106
2	Search (Fibrodysplasia Ossificans Progressiva or Progressive Myositis Ossificans or Progressive Ossifying Myositis or Myositis Ossificans Progressiva OR FOP)	3029
1	Search "Myositis Ossificans"[Mesh]	1734

Embase 29.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp ossifying myositis/	1587
2	myositis.af.	15039
3	ossificans.af.	1616
4	2 and 3	1300
5	ossifying.af.	3494
6	myositis.af.	15039
7	5 and 6	1610
8	F brodyplasia.af.	733
9	ossificans.af.	1616
10	progressiva.af.	923
11	8 and 9 and 10	588
12	1 or 4 or 7 or 11	1886
13	fibrodysplasia ossificans.af.	599
14	hyperplasia,progressive facial.af.	0
15	muscle,ossifying myositis.af.	0
16	myopathy,osteoplastic.af.	0
17	myositis calcificans.af.	0
18	myositis ossificans.af.	863
19	myositis ossificans progressiva.af.	88
20	myositis,progressive ossifying.af.	0
21	neurogenic fibrodysplasia,ossifying.af.	0
22	neurogenic ossifying fibrodysplasia.af.	0
23	neurogenic ossifying myositis.af.	0
24	neurogenic osteoarthropathy.af.	11
25	neurogenic paraosteoarthropathy.af.	4
26	ossifying fibrodysplasia.af.	6
27	ossifying fibrodysplasia,neurogenic.af.	0

ID	Kwerenda	Trafienia
28	ossifying myositis,progressive.af.	0
29	osteoplastic myopathy.af.	0
30	para osteoarthopathy,neurogenic.af.	0
31	progressive myositis ossificans.af.	7
32	progressive ossifying myositis.af.	5
33	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	1408
34	12 or 33	1897
35	exp clodronic acid/	5229
36	clodronic.af.	5237
37	acid.af.	2635622
38	36 and 37	5237
39	clodronate.af.	2289
40	disodium.af.	14738
41	39 and 40	87
42	("bm 06011" or bm 6011 or bm06011 or bm6011 or bonefos or chlodronate sodium or clasteon or clastoban or clodronate or clodronate disodium or dichloromethanediphosphonate or dichloromethanediphosphonate disodium or dichloromethanediphosphonic acid or dichloromethy bisphosphonate or dichloromethylene bisphosphonate or dichloromethylene diphosphonate or dichloromethylene diphosphonic acid or dichloromethylenebisphosphonate or 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 mebonat or ossiten or ostac).af.	2805
43	35 or 38 or 41 or 42	5521
44	34 and 43	12
45	limit 44 to yr="2013 -Current"	1

Cochrane 30.05.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Myositis Ossificans] explode all trees	1
#2	MeSH descriptor: [Myositis Ossificans] explode all trees	1
#3	Fibrodysplasia ossificans progressiva or Myositis Ossificans or Myositis Ossificans Progressiva or Progressive Myositis Ossificans or Progressive Ossifying Myositis (Word variations have been searched)	11
#4	#1 or #2 or #3	11
#5	MeSH descriptor: [Clodronic Acid] explode all trees	184
#6	Clodronic Acid or Clodronic or Cl2MDP or Clodronate or Bonefos or clodronate disodium (Word variations have been searched)	360
#7	#5 or #6	360
#8	#4 and #7	0

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 23. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Amitryptylina, karbamazepina	
Brown SC, Amaria K, Campbell F, Johnston B, McGrath P. A randomized trial of amitriptyline versus gabapentin for neuropathic pain in children. Canadian Journal of Anesthesia 2014; 61:S4	Publikacja dostępna jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego.
Gadient PM. The neuralgias: Diagnosis and management. Current Neurology and Neuroscience Reports 2014; 14(7):	Niesystematyczny przegląd literatury. Ekspercki artykuł przeglądowy..

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Kalso E, Aldington DJ, Moore RA. Drugs for neuropathic pain. BMJ. 2013 Dec 19;347:f7339.	Niesystematyczny przegląd literatury. Eksperski artykuł przeglądowy.
Gilron I, Treatment of Neuropathic Pain: Antiepileptic and Antidepressant Drugs, Ian Pain 2014 Refresher Courses: 15th World Congress on Pain Chapter 21:	Niesystematyczny przegląd literatury. Eksperski artykuł przeglądowy.
Javed S, Alam U, Malik RA. Treating Diabetic Neuropathy: Present Strategies and Emerging Solutions. Rev Diabet Stud 2015; 12(1-2):63-83	Niesystematyczny przegląd literatury. Eksperski artykuł przeglądowy.
Lindsay L. Pharmacological management of neuropathic pain. Prescriber 2015; 26(9):13-18	Niesystematyczny przegląd literatury. Eksperski artykuł przeglądowy..
Liu WQ, Kanungo A, Toth C. Equivalency of tricyclic antidepressants in open-label neuropathic pain study. Acta neurologica Scandinavica 2014; 129:132-141.	W badaniu porównywano skuteczność amitryptyliny vs nortryptyliny. Nortryptylina nie jest zarejestrowana i refundowana na terenie Polski.
Bertulyte I. Identification of risk factors for carbamazepine-induced serious mucocutaneous adverse reactions: A case-control study using data from spontaneous adverse drug reaction reports. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics 2014; 5(2):100-138.	Brak wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny. Badanie dotyczy czynników ryzyka wpływających na występowanie działań niepożądanych związanych z zastosowaniem karbamazepiny.
ACPA Resource Guide To Chronic Pain Treatment An Integrated Guide to Physical, Behavioral and Pharmacologic Therapy, 2016 Edition, American Chronic Pain Association	Brak sformułowanych zaleceń dotyczących terapii bólu neuropatycznego.
Chen M-J. Withdrawal reaction of carbamazepine after neurovascular decompression for trigeminal neuralgia: A preliminary study. Journal of the Neurological Sciences 2014; 338(1-2):43-45	Brak wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.
Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Vranken JH. Current Approaches to the Management of Peripheral Neuropathic Pain. Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy 2015; 29(3):307-310	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Rico-Villademoros F. Amitriptyline for the treatment of fibromyalgia: A comprehensive review. Expert Review of Neurotherapeutics 2015; 15(10):1123-1150.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Sotorra-Figuerola D, Sánchez-Torres A, Valmaseda-Castellón E, Gay- Escoda C. Continuous neurophatic orofacial pain:A retrospective study of 23 cases. J Clin Exp Dent. 2016;8(2):e153-9.	Brak wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania karbamazepiny lub amitryptyliny.
Tajti J, Szok D, Majlath Z, Csati A, Petrovics-Balog A, Vecsei L. Alleviation of pain in painful diabetic neuropathy. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2016.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Pi ZB, Lin H, He GD, Cai Z, Xu XZ. Randomized and controlled prospective trials of Ultrasound-guided spinal nerve posterior ramus pulsed radiofrequency treatment for lower back post-herpetic neuralgia. Clin Ter 2015; 166(5):e301-e305	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Thompson DF, Brooks KG. Systematic review of topical amitriptyline for the treatment of neuropathic pain. J Clin Pharm Ther 2015.	Badano wpływ miejscowego podania amitryptyliny.
Brown SC, Amaria K, Campbell F, Johnston B, McGrath P. A randomized trial of amitriptyline versus gabapentin for neuropathic pain in children. Canadian Journal of Anesthesia 2014; 61:S4.	Publikacja dostępna jako abstrakt konferencyjny.
Hinze S, Davies P, Astbury T, Lane R. Migraine-tic syndrome: Two further case reports. Cephalalgia 2016.	Opis przypadku. Włączono badania wyższej jakości.
Yang M. Suboptimal Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in the United States. Pain Medicine (United States) 2015; 16(11):2075-2083	Odnaleziono dowody wyższej jakości (przeglądy systematyczne badań pierwotnych)
Vanelderen P, Zundert J, Kozicz T, Puylaert M, Vooght P, Mestrum R et al. Effect of minocycline on lumbar radicular neuropathic pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial with amitriptyline as a comparator. Anesthesiology 2015; 122:399-406	Odnaleziono dowody wyższej jakości (przegląd systematyczny Moore 2015)
Sonal Patel, Neuropathic pain guidelines, S Afr Pharm J 2015;82(5):23-26	Niesystematyczny przegląd literatury. Eksperski artykuł przeglądowy.
Patel N, Mishra V, Patel P, D kshit RK. A study of the use of carbamazepine, pregabalin and alpha lipoic acid in patients of diabetic neuropathy. J Diabetes Metab Disord 2014; 13:62.	Brak oceny skuteczności karbamazepiny w ocenianych wskazaniach. Badanie dotyczy wskazania rejestracyjnego.
Bednarik J. Pharmacotherapy of neuropathic pain as reflected by evidence-based medicine. Bolest 2014; 17(2):41-46	Publikacja dostępna w języku czeskim.
Chong S. NICE neuropathic pain guidelines: Clarity for initial treatment. Prescriber 2014; 25(6):8-10.	Niesystematyczny przegląd literatury.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Funai Y, Funao T, Ikenaga K, Takahashi R, Hase I, Nishikawa K. Use of tricyclic antidepressants as analgesic adjuvants results in nonhazardous prolongation of the QTc interval. <i>Osaka City Med J</i> 2014; 60(1):11-19.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Hagen EM, Rekind T. Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. <i>Pain Ther</i> 2015; 4(1):51-65	Niesystematyczny przegląd literatury .
Auret K. Pain management for the cancer patient - Current practice and future developments. <i>Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology</i> 2013; 27(4):545-561	Niesystematyczny przegląd ekspercki.
Sobey JH. Management of neuropathic pain in an adolescent with parsonage-turner brachial plexitis. <i>Regional Anesthesia and Pain Medicine</i> 2014; 39(2):176-April.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Tang IP. Genuiculate neuralgia: A systematic review. <i>Journal of Laryngology and Otology</i> 2014; 128(5):394-399.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Saeed T. Efficacy and tolerability of carbamazepine for the treatment of painful diabetic neuropathy in adults: A 12-week, open-label, multicenter study. <i>International Journal of General Medicine</i> 2014; 7(pp 339-343):02	Brak oceny skuteczności karbamazepiny w ocenianych wskazaniach. Badanie dotyczy wskazania rejestracyjnego.
Nguyen, D. V., Chu, H. C., Nguyen, D. V., Phan, M. H., Craig, T., Baumgart, K., & van Nunen, S. (2015). HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese. <i>Asia Pacific Allergy</i> , 5(2), 68–77. http://doi.org/10.5415/apallergy.2015.5.2.68	Brak oceny skuteczności karbamazepiny w ocenianych wskazaniach. Badanie dotyczy oceny czynników ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych terapią karbamazepiną.
Rahman T. Carbamazepine in bipolar disorder with pain: Reviewing treatment guidelines. <i>Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry</i> 2014; 16(5):	Brak oceny skuteczności karbamazepiny w ocenianym wskazaniu.
Scholten PM. Assessing and Treating Patients With Neuropathic Pain. <i>PM and R</i> 2015; 7(11 Supplement):S257-S269.	Przegląd ekspercki stanowiący niesystematyczny przegląd literatury. Odnaleziono dowody wyższej jakości.
Martinez V. Adherence of French GPs to chronic neuropathic pain clinical guidelines: Results of a cross-sectional, randomized, "e" case-vignette survey. <i>PLoS One</i> 2014; 9(4).	Brak oceny skuteczności amitryptyliny lub karbamazepiny. Brak zaleceń dotyczących terapii bólu neuropatycznego.
Saeed T. Efficacy and tolerability of carbamazepine for the treatment of painful diabetic neuropathy in adults: A 12-week, open-label, multicenter study. <i>International Journal of General Medicine</i> 2014; 7(pp 339-343):02.	Brak oceny skuteczności karbamazepiny w ocenianym wskazaniu. Badanie dotyczy wskazania rejestracyjnego.
Zhang R. Safety and efficacy of oxycodone/acetaminophen combined with carbamazepine in the treatment of postherpetic neuralgia. <i>Chinese Journal of New Drugs</i> 2015; 24(18):2139-2141	Brak dostępu do publikacji w języku angielskim.
Taheri A. A retrospective review of efficacy of combination therapy with pregabalin and carbamazepine versus pregabalin and amitriptyline in treatment of trigeminal neuralgia. <i>Anaesthesia, Pain and Intensive Care</i> 2015; 19(1):8-12.	Brak oceny skuteczności karbamazepiny w ocenianych wskazaniach. Badanie dotyczy wskazania rejestracyjnego.
Di SG. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. <i>Journal of Headache and Pain</i> 2014; 15(1):	Brak oceny skuteczności karbamazepiny w ocenianych wskazaniach. Badanie dotyczy wskazania rejestracyjnego (leczenie neuralgii nerwu trójdzielnego).
Sommer C. Peripheral neuropathies: New recommendations for neuropathic pain pharmacotherapy. <i>Nature Reviews Neurology</i> 2015; 11(5):250-252.	Artykuł poglądowy. Omówienie eksperckie wyników przeglądów.
Piano V, Verhagen S, Scha kwijk A, Hekster Y, Kress H, Lanteri-Minet M et al. Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: comparative analysis of recommendations in national clinical practice guidelines from European countries. <i>Pain Pract</i> 2014; 14(1):1-7	Analiza wyników wytycznych opublikowanych 2006-2009.
Omoriegie OF, Okoh M. Early response to medical treatment of trigeminal neuralgia in a Nigerian population. <i>Niger Med J</i> 2015; 56(6):381-384	Brak oceny skuteczności karbamazepiny w ocenianych wskazaniach. Badanie dotyczy wskazania rejestracyjnego (leczenie neuralgii nerwu trójdzielnego).
Alrashood ST. Carbamazepine. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology 2016; 41(pp 133-321):2016.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Burfield L, Ahmad F, Adams J. Glossopharyngeal neuralgia associated with cardiac syncope. <i>BMJ Case Rep</i> 2016; 2016.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Jones RCW. Managing Neuropathic Pain. <i>Medical Clinics of North America</i> 2016; 100(1):151-167.	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Matarazzo M. Drug-related eyelid nystagmus: Two cases of a rare clinical phenomenon related to carbamazepine and derivatives. <i>Clinical Neuropharmacology</i> 2016; 39(1):49-50	Brak dostępu do publikacji pełnotekstowej.
Diklofenak	
Lorenzo A, Schildt P, Lorenzob M, Falcoffa H, Noela F. Acute low back pain management in primary care: a simulated patient approach, <i>Family Practice</i> (2015) 32 (4):436-441	Brak wyn ków oceny skuteczności diklofenaku w ocenianym wskazaniu.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Jones P, Dalziel SR, Lamdin R, Miles J, Frampton C. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD007789.	Brak wyników oceny skuteczności diklofenaku w ocenianym wskazaniu.
Golob AL. Low Back Pain. Medical Clinics of North America 2014; 98(3):405-428	Niesystematyczny przegląd literatury.
Klodronian disodowy	
Convente MR, Wang H, Pignolo RJ, Kaplan FS, Shore EM. The Immunological Contribution to Heterotopic Ossification Disorders. Current osteoporosis reports. 2015;13(2):116-124. doi:10.1007/s11914-015-0258-z.	Brak oceny skuteczności klodronianu w ocenianym wskazaniu.

7.3. Wcześniejsze opracowania Agencji

1. Karbamazepina, amitryptylina, diklofenak, klodronian disodowy w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych, Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Raport Nr: AOTM-RK-434-23/2013.

7.4. Opisy i serie przypadków

Dane bibliograficzne publikacji	Liczba pacjentów
Karbamazepina	
Cabrera Fundora EJ, Cabrera OY, Cabrera OC. Skin reaction to carbamazepine or DRESS syndrome: a case presentation. Medwave 2016; 16(1):e6389	1 pacjent
Can I, Tholakanahalli V. Carbamazepine-induced atrioventricular block in an elderly woman. Turk Kardiyol Dern Ars 2016; 44(1):68-70.	1 pacjent
Kharrb P, Mittal N, Gupta MC. Carbamazepine-induced hypertension: A rare case. J Pharmacol Pharmacother 2015; 6(4):216-218	1 pacjent
Mehta M, Shah J, Khakhkhar T, Shah R, Hemavathi KG. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with carbamazepine administration: Case series. J Pharmacol Pharmacother 2014; 5(1):59-62	3 pacjentów
Koutsampasopoulos K, Zotos A, Papamichalis M, Papaioannou K. Carbamazepine induced atrial tachycardia with complete AV block. Hippokratia 2014; 18(2):185-186.	1 pacjent
Krasoudakis A, Anyfantakis D. Glossopharyngeal neuralgia associated with cardiac syncope: Two case reports and literature review. International Journal of Surgery Case Reports 2015; 12(pp 4-6):07	2 pacjentów
Cortese R. Reversible splenic lesion and complex visual disturbances due to carbamazepine withdrawal. Neurological Sciences 2015; 36(8):1515-1516	1 pacjent
Diklofenak	
Conroy L. Management of severe pain due to lumbar disk protrusion. Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy 2015; 29(1):64-65.	1 pacjent

7.5. Dane NFZ w zakresie finansowania technologii zawierających oceniane substancje czynne wg kodu EAN ze środków publicznych w Polsce

Tabela 24. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leków (wg kodu EAN) zawierających substancję czynną amitryptylina we wskazaniach opisanych kodami ICD-10 zgodnie z danymi NFZ, dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń-luty

Rok realizacji	EAN	identyfikator pacjenta	ilość wydanego leku	wartość refundacji leku (zł)
2014	5909990140817	9	26,00	104,09
2014	5909990140916	9	19,00	96,09
2014	5909991048914	36 135	256 404,50	723 657,50
2014	5909991049010	24 084	76 839,33	79 424,15
2015	5909990140817	2	7,00	39,97

Rok realizacji	EAN	identyfikator pacjenta	ilość wydanego leku	wartość refundacji leku (zł)
2015	5909991048914	35 984	252 723,50	709 135,37
2015	5909991049010	25 318	81 377,33	83 809,93
2016	5909991048914	20 689	71 918,50	200 975,38
2016	5909991049010	11 506	24 340,00	24 936,92

Tabela 25. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leków zawierających substancję czynną karbamazepina we wskazaniach opisanych kodami ICD-10 zgodnie z danymi NFZ, dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń-luty

Rok realizacji	EAN	identyfikator pacjenta	ilość wydanego leku	wartość refundacji leku (zł)
2014	5909990043910	54 184	319 644,20	2 635 942,16
2014	5909990120116	37 884	544 602,83	5 454 513,80
2014	5909990120215	59 931	403 873,60	3 346 156,74
2014	5909990244515	56 594	409 950,30	5 551 194,33
2014	5909990244614	23 467	202 462,00	5 814 722,65
2014	5909990341917	606	2 964,00	16 872,03
2014	5909990341924	1 836	20 389,00	371 556,24
2014	5909990751013	2 523	15 343,80	77 266,39
2014	5909990751211	2 367	20 219,60	255 816,64
2014	5909990751310	2	14,00	443,92
2014	5909991014117	6 198	28 470,00	243 089,19
2014	5909991014216	5 978	60 441,00	642 090,78
2014	5909991014223	3 697	26 169,80	487 035,83
2014	5909991030315	12 778	72 676,20	624 681,26
2015	5909990043910	51 852	315 901,40	2 609 296,10
2015	5909990120116	36 749	544 892,00	5 477 746,96
2015	5909990120215	60 387	416 322,60	3 467 134,20
2015	5909990244515	57 052	423 582,20	5 740 599,28
2015	5909990244614	23 111	208 095,80	5 983 739,48
2015	5909990341917	566	2 747,00	15 680,91
2015	5909990341924	1 954	22 739,00	414 240,24
2015	5909990751013	922	2 498,00	12 853,54
2015	5909990751211	9	55,00	1 020,89
2015	5909991014117	5 781	28 371,20	243 570,96
2015	5909991014216	5 128	54 489,67	581 941,29
2015	5909991014223	3 676	27 209,80	505 272,27
2015	5909991030315	11 927	71 986,80	616 846,42
2016	5909990043910	27 770	87 734,60	726 206,39
2016	5909990120116	26 479	152 872,67	1 539 137,39
2016	5909990120215	36 250	118 268,00	987 203,61
2016	5909990244515	36 657	124 018,60	1 679 548,49
2016	5909990244614	16 834	58 559,00	1 683 056,95
2016	5909990341917	202	760,00	4 292,00
2016	5909990341924	1 275	6 849,00	125 125,84
2016	5909990751013	1	1,00	12,29
2016	5909990751211	4	11,00	206,13
2016	5909990751310	1	3,00	97,11
2016	5909991014117	2 845	8 046,00	68 977,98
2016	5909991014216	2 918	14 267,00	152 424,35
2016	5909991014223	2 256	7 980,40	148 385,00

2016	5909991030315	6 418	20 108,80	171 916,46
------	---------------	-------	-----------	------------

Tabela 26. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leków zawierających substancję czynną diklofenak we wskazaniach opisanych kodami ICD-10 zgodnie z danymi NFZ, dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń-luty

Rok realizacji	EAN	identyfikator pacjenta	ilość wydanego leku	wartość refundacji leku (zł)
2014	5909990033614	103 610	362 508,00	1 528 559,08
2014	5909990074044	97 799	122 562,00	2 366 798,47
2014	5909990241910	163 153	300 485,97	803 493,03
2014	5909990457113	131 832	191 731,67	756 956,84
2014	5909990457120	247 477	443 328,33	5 246 448,56
2014	5909990487714	63 121	147 596,00	586 204,14
2014	5909990752010	362 723	661 016,70	3 934 251,91
2014	5909990753017	72 435	116 837,50	313 158,83
2014	5909990753024	42 825	45 131,50	242 110,97
2014	5909990957712	106 975	202 844,50	805 677,82
2014	5909990957729	64 414	91 591,00	180 427,92
2014	5909990957811	86 623	183 960,00	1 466 452,03
2014	5909990957828	54 860	82 854,00	327 490,31
2014	5909990974122	332 978	619 465,50	3 687 141,48
2014	5909991026516	55 004	75 327,00	611 258,86
2014	5909997199627	11 271	18 427,00	146 748,85
2015	5909990033614	93 662	330 599,50	1 391 684,82
2015	5909990074044	94 483	117 712,00	2 272 682,40
2015	5909990241910	155 826	285 986,10	763 735,98
2015	5909990457113	146 567	236 378,00	936 546,89
2015	5909990457120	291 602	512 262,80	6 045 025,60
2015	5909990487714	55 381	138 995,80	551 429,65
2015	5909990752010	387 226	704 987,33	4 192 065,34
2015	5909990753017	66 962	102 373,30	273 718,27
2015	5909990753024	55 646	59 135,80	316 171,72
2015	5909990957712	24 419	61 797,50	251 119,02
2015	5909990957811	91 348	194 098,00	1 547 446,04
2015	5909990957828	49 280	73 736,00	290 956,10
2015	5909990974122	325 314	607 632,03	3 613 317,20
2015	5909997199627	16 058	27 081,50	214 240,52
2016	5909990033614	38 929	88 214,50	371 369,93
2016	5909990241910	46 175	79 712,67	212 892,32
2016	5909990457113	43 128	57 282,00	225 674,91
2016	5909990457120	111 316	155 249,13	1 814 402,74
2016	5909990487714	21 088	39 417,00	155 618,54
2016	5909990753017	20 305	30 028,17	80 268,27
2016	5909990753024	17 597	17 886,35	95 815,89
2016	5909990957811	36 172	58 968,00	468 495,00
2016	5909990957828	16 052	20 972,50	82 508,40
2016	5909990974122	115 683	171 100,00	1 013 167,53
2016	5909997199627	5 487	8 277,00	66 552,42

Tabela 27. Zestawienie wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na refundację leków zawierających substancję czynną kłodronian disodowy wskazaniach opisanych kodami ICD-10 zgodnie z danymi NFZ, dane za rok 2016 obejmują miesiące styczeń-luty

Rok realizacji	EAN	identyfikator pacjenta	ilość wydanego leku	wartość refundacji leku (zł)
2014	5909990029815	1 630	7 209,00	2 147 355,81
2014	5909990029822	1 840	8 562,00	2 550 129,06
2014	5909990421879	804	2 809,80	836 870,70
2014	5909990953530	2 100	11 070,58	3 963 607,45
2015	5909990029815	1 053	4 327,00	1 288 924,83
2015	5909990029822	1 628	7 767,00	2 313 375,39
2015	5909990421879	713	2 359,00	702 596,91
2015	5909990953530	1 198	6 063,00	2 170 768,23
2016	5909990029815	469	1 177,00	351 503,59
2016	5909990029822	940	2 750,00	821 460,98
2016	5909990421879	168	416,60	124 417,85
2016	5909990953530	373	1 063,00	380 585,05