

ACTUALIZACIÓN DE PREGABALINA EN DOLOR

Dr. Ricardo Reisin

Médico Neurólogo

Especialista en Electromiografía y Enfermedades Neuromusculares

Servicio de Neurología, Hospital Británico

Pregabalina droga de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático

(Attal 2006, Dworkin 2007, Cruce 2007, Moulin 2007, O'Connor 2009)

La pregabalina ha demostrado beneficio en estudios controlados de pacientes con neuropatía diabética dolorosa (ND), neuralgia postherpética (NPH) y es la primera droga en tener aprobación de la FDA para ambas indicaciones. Estudios recientes demuestran beneficio también en pacientes con dolor central y en consecuencia en la Argentina la ANMAT ha aprobado el uso de esta droga para pacientes con dolor neuropático periférico y central.

Es una droga de primera elección para el tratamiento del dolor neuropático tal como lo consignan todos los consensos internacionales de expertos en dolor pertenecientes al EFNS (European Federation of Neurological Societies), CPS (Canadian Pain Society), NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group) organizado por la International Association for the Study of Pain (IASP), recientemente publicados, que han clasificado a los fármacos utilizados para el tratamiento del dolor neuropático en medicaciones de primera y segunda líneas en base a su eficacia en estudios controlados, los efectos adversos, las interacciones medicamentosas, el efecto de estos fármacos sobre comorbilidades que pueden también responder al mismo fármaco (trastornos del sueño, ansiedad), costos de la medicación y el riesgo de adicción.

Mecanismo de Acción de la Pregabalina

La pregabalina se une a la subunidad alfa 2-delta de los canales de calcio voltaje dependiente de los terminales presinápticos en el sistema nervioso central, con una afinidad mayor que la gabapentina.

Las unidades alfa 2-delta de los canales de calcio se localizan en los terminales presinápticos de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y su función fisiológica es la de inducir a nivel celular la producción de canales de calcio y su posterior estabilización en la membrana del terminal presináptico.

Se ha demostrado que su concentración aumenta luego de una lesión del nervio periférico y por ende esto genera una mayor entrada de calcio y liberación de neurotransmisor lo que sensibiliza al terminal postsináptico (*Bauer C 2010*).

El bloqueo que la pregabalina ejerce sobre esta subunidad ocurre cuando la neurona presináptica está sensibilizada pero no en condiciones fisiológicas, reduciendo de esta manera la entrada de calcio y la consecuente liberación de glutamato, noradrenalina, CGRP y sustancia P a nivel medular. Este mecanismo de acción explicaría los efectos analgésicos, antiepilépticos y ansiolíticos de la droga (*Kavoussi 2006, Dooley DJ 2007*). Recientemente se observó que la pregabalina inhibe el flujo de las subunidades alfa 2-delta al terminal presináptico y de esta manera reduce la entrada de calcio y la liberación del neurotransmisor (*Bauer 2010*).

Se ha sugerido además que tanto la gabapentina como la pregabalina facilitarían las vías descendentes noradrenérgicas inhibitoras del dolor (*Takeuchi 2007*).

La pregabalina tiene una estructura química similar a GABA pero no tiene afinidad por receptores gabaérgicos A o B ni interfiere con el metabolismo, liberación o recaptación de este neurotransmisor (*Kavoussi 2006*).

Farmacocinética

(Gonzalez Escalada 2005, Tassone 2007; Chiecho et al 2009)

Su absorción digestiva es rápida alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en menos de 1 hora. Su biodisponibilidad, superior a la de la gabapentina, es del 90% alcanzando niveles plasmáticos estables a las 24-48 horas del inicio de su administración. La vida media es de 6,3 h. No tiene metabolismo hepático, no se une a proteínas plasmáticas, no es metabolizada por el citocromo P450 (CYP) y no induce ni inhibe enzimas metabolizadoras de drogas; por todo esto no tiene interacciones medicamentosas importantes y rápidamente cruza la barrera hemato-encefálica. Su absorción no se afecta por la ingesta de alimentos, a diferencia de la gabapentina no disminuye con el uso de antiácidos y tiene una farmacocinética lineal con poca variabilidad interindividual. Se elimina casi totalmente inalterada por orina por esto se requiere ajuste de dosis en pacientes con falla renal.

Dosaje y administración

(Gonzalez Escalada 2005, Tassone 2007)

La posibilidad de administración en 2 tomas diarias y su farmacocinética lineal en el rango de dosis recomendadas 150-600 mg/día permite un uso más sencillo que el de la gabapentina, droga que comparte su mecanismo de acción pero cuya dosis máxima es 3600 mg/día por lo que el ajuste de dosis de esta última requiere mucho más tiempo.

Otra ventaja con respecto a la gabapentina es que el inicio del efecto analgésico de la pregabalina es más rápido a partir de 150 mg/día observándose beneficio desde el segundo día de tratamiento y el efecto máximo se observa a las 2 semanas de haber alcanzado las dosis de 300-600 mg/día.

Estudios recientes de Canadá y España muestran que la pregabalina es más costo-efectiva que la gabapentina en el tratamiento de pacientes con NPH y ND (Rodríguez et al 2007, Tarri-de et al 2006).

Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 75 mg/día ó 150 mg/día (la dosis de 150 mg/día es la dosis mínima efectiva) con incrementos semanales de 75-150 mg hasta llegar a la dosis máxima de 600 mg/día.

En pacientes con insuficiencia renal se sugiere reducir la dosis por cada 50% de reducción del clearance de creatinina según tabla adjunta.

Clearance Creatinina (ml/min)	Dosis máxima de Pregabalina (mg/día)	
≥60	600	dos tomas diarias
≥30 <60	300	dos tomas diarias
≥15 <30	150	dos tomas diarias
<15	75	dosis única
Hemodiálisis	100	dosis única

Estudio clínicos. Seguridad y tolerabilidad

Estudios multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, han demostrado la eficacia de pregabalina en el tratamiento del dolor en pacientes con NPH y ND y en dolor central. La mejoría incluye una reducción del dolor medido por diferentes escalas, mejoría del trastorno del sueño y mejorías en algunos dominios de las escalas de calidad de vida, en el estado de ánimo y en la percepción del paciente de cambio en comparación a su estado pretratamiento.

El número de pacientes que es necesario tratar para que uno mejore la intensidad de su dolor ≥50% (NNT) ha sido en promedio 4.2 (Moulin 2007).

Dosis de 300-600 mg son las más efectivas y con ellas los efectos adversos más frecuentes son somnolencia, mareos, cefaleas, inestabilidad de la marcha y edema de miembros inferiores. En voluntarios sanos y a dosis máxima de 600 mg/día se han demostrado alteraciones de algunas de las pruebas de evaluación cognitiva (Salinsky 2009). La severidad de estos síntomas suele ser leve o moderada dependiendo de la dosis y desaparecen sin dejar secuela al reducir la medicación.

Pregabalina y Neuralgia Postherpética

(*Dworkin 2003, Sabatowski 2004, van Seventer 2006, Freynhagen 2007, Stacey 2008*)

Los estudios controlados aleatorizados con placebo mostraron que pregabalina en dosis de 150-600 mg/día mejora significativamente el dolor en la neuralgia postherpética. Uno de los estudios incluyó pacientes con neuralgia postherpética y diabética (*Freynhagen 2007*). Entre 30-50% de los pacientes obtienen una reducción del dolor $\geq 50\%$ con mejoras del sueño y de diferentes dominios en escalas de calidad de vida.

Un reciente meta análisis ha confirmado la eficacia de la pregabalina en pacientes con neuralgia postherpética y ha calculado el número necesario para tratar (NNT) como de 6.9 (dosis de 150 mg/día), 5.3 (dosis de 300 mg/día) y 4 (dosis de 600 mg/día) (*Moore 2009*)

Pregabalina y Neuropatía diabética

(*Rosenstock 2004, Lesser 2004, Richter 2005, Tolle 2008, Arezzo 2008, Chiechio 2009*)

La pregabalina ha demostrado un beneficio rápido y significativo en el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética en múltiples estudios controlados, aleatorizados, comparados con placebo. Mejorando además el sueño, la ansiedad y la depresión a dosis de 150-600 mg/día usada en 2 ó 3 tomas diarias. Los beneficios aumentan con la dosis plena de 600 mg/día y se observan más rápidamente. Los efectos adversos suelen ser leves o moderados y pueden mejorar a lo largo del tratamiento.

El meta análisis de Cochrane y recientes revisiones (*Freeman 2008, Chiechio 2009*) confirman el efecto beneficioso de la pregabalina en el tratamiento del dolor en estos pacientes con un NNT entre 5 y 6 (*Moore 2009*).

Un estudio controlado comparando lidocaína aplicada localmente vs pregabalina en pacientes con dolor neuropático debido a neuropatía diabética y NPH mostró beneficios similares entre las dos ramas del tratamiento. Cuando los pacientes con diabetes y neuralgia post herpética fueron separados para el análisis, la

lidocaína y la pregabalina demostraron igual eficacia para los primeros mientras que la lidocaína fue superior para el tratamiento de los segundos.

La posibilidad de potenciar ambos tratamientos es interesante pero el beneficio deberá ser probado en un estudio controlado (*Baron 2009*).

Un segundo estudio controlado comparó pregabalina 150-600 mg/día vs amitriptilina en dosis de hasta 50 mg/día en pacientes con neuropatía diabética dolorosa. La eficacia fue similar para ambas drogas con menores efectos adversos en los pacientes que recibieron PGB (*Bansal 2009*).

En otro estudio se evaluó la combinación de pregabalina + oxicodona 10 mg vs pregabalina + placebo. Las dosis de pregabalina se ajustaron progresivamente hasta 300-600 mg/día. Los pacientes tenían neuropatía diabética o NPH. No se observó beneficio en el grupo en el que se adicionó oxicodona comparado con el grupo que recibió placebo (*Zin 2009*).

Pregabalina y Dolor central

Las lesiones que afectan el encéfalo o la médula provocando dolor son de control aún más difícil que aquellas que lesionan el sistema nervioso periférico. Hay estudios controlados que demostraron la eficacia de la pregabalina en el control del dolor central.

En el primero se estudió el efecto de pregabalina en pacientes con dolor debido a lesión medular de más de 1 año de evolución que provocara paraplejía o cuadriplejía con intensidad del dolor igual o mayor a 40 mm en la escala visual analógica (VAS).

Los pacientes fueron aleatorizados a pregabalina en dosis flexibles de 300-600 mg/día o placebo. La pregabalina demostró ser superior a placebo con un NNT de 7.1 en el control de dolor y con mejoría de las escalas de sueño y ansiedad (*Siddall 2006, Moore 2009*).

El segundo estudio incluyó pacientes con dolor central post ACV o injuria medular con severidad mayor a 6 en el VAS que fueron medicados usando pregabalina en dosis flexibles de 150-600 mg o placebo.

Hubo una reducción significativa del dolor comparado con el grupo placebo y de las escalas de calidad de vida (*Vranken 2007*).

OTRAS APLICACIONES CLÍNICAS DE PREGABALINA

Pregabalina y Dolor neuropático periférico postraumático

Se evaluó en forma controlada y aleatorizada el uso de PGB comparada con placebo en el tratamiento de un heterogéneo grupo de pacientes con dolor neuropático crónico post-traumático. La causa o mecanismo del trauma no fue adecuadamente aclarada en el estudio. En este grupo la pregabalina mostró beneficio significativo en la mejoría del dolor aunque el porcentaje de pacientes beneficiado fue menor que en los estudios de neuropatía diabética o herpética. Hubo mejoría en escalas de sueño y una pequeña mejoría en escalas de ansiedad (*van Seventer 2010*).

Pregabalina y dolor postoperatorio

Los estudios que describen el uso de pregabalina perioperatoria son demasiado heterogéneos para un análisis combinado debido a las diferencias en las dosis, tipo de cirugía y el esquema de administración y drogas asociadas (*Moore 2009*).

En algunos de ellos la pregabalina demostró reducción del dolor y del requerimiento de opiáceos en el postoperatorio de la cirugía laparoscópica de vesícula (*Agarwal 2008*), en la de reemplazo de rodilla (*Buvanendran 2010*), en la gastrectomía laparoscópica (*Cabrera Schulmeyer 2009*) y en la discectomía lumbar (*Siun 2010*). Las dosis preoperatorias variaron de 150-300 mg. En algunos estudios los pacientes recibieron pregabalina también en el postoperatorio. El uso de dosis altas de pregabalina en el postoperatorio aumenta la frecuencia de confusión durante las primeras 24 horas (*Buvanendran 2010*).

En otros estudios no se observó beneficio de la pregabalina perioperatoria para mejorar el

dolor postoperatorio (*Jokela 2008 a y b, Paech 2007, Mathiesen 2009*).

Pregabalina en dolores neuropáticos refractarios

Existen trabajos no controlados sobre el efecto de adicionar PGB en pacientes con dolores neuropáticos no controlados.

Lampl y colaboradores (2010) estudiaron el efecto de agregar pregabalina en forma de monoterapia o terapia adicionada en dos tomas diarias con dosis flexibles de hasta 600 mg/día al régimen de tratamiento basal del paciente comparado con ajuste de dosis de la medicación que el paciente ya recibía pero sin el agregado de pregabalina. Los pacientes sufrían de dolor neuropático debido a poli y mononeuropatías de diversas etiologías, neuralgia postherpética, radiculopatía, dolor regional complejo y dolor central.

Observaron después de 4 semanas una mejoría significativa en el control del dolor en ambos grupos. Comparando la reducción del dolor de los grupos con o sin pregabalina se observó una mejoría estadísticamente significativa en el grupo que recibió pregabalina.

En otro estudio abierto no controlado, se comparó el beneficio de cambiar gabapentina, iniciando pregabalina, en un grupo de pacientes con neuropatía periférica respondedores a gabapentina, en un segundo grupo de pacientes no respondedores a gabapentina y se los comparó con la respuesta al dolor de un tercer grupo que continuó con gabapentina.

Se observó una mejoría en el VAS y en las escalas de calidad de vida (EQ-5D) con el uso de pregabalina en un aumento de 25% con respecto al grupo que continuó con gabapentina (*Toth C 2010*).

Un tercer estudio identificó que la combinación de pregabalina con oxicodona de liberación prolongada era superior a cada una de las monodrogas en pacientes con dolor neuropático de diversas etiologías refractarios a otros fármacos.

Los efectos adversos fueron bajos comparados con las monodrogas porque la combinación permitió reducir las dosis de las mismas (*Gatti 2009*).

Pregabalina y dolor lumbar

Se comparó el efecto de PGB monoterapia, celecoxib monoterapia y terapia combinada con estas dos drogas en 36 pacientes con dolor lumbar en forma no controlada.

Ambas drogas en forma de monoterapia fueron efectivas en reducir el dolor pero la combinación permitió mejorar el dolor que el tratamiento con cualquiera de estas drogas en forma aislada sin aumentar el número de efectos adversos (*Romano 2009*).

Pregabalina y dolor neuropático en múltiples situaciones clínicas

Estudios no controlados o reportes de casos han descrito beneficio de pregabalina en pacientes con boca ardiente (burning mouth) (*Lopez V 2009*), crisis disautonómicas (*Axelrod 2009*), neuropatía laríngea sensitiva (*Hallum 2009*), síndrome del mentón adormecido (numb chin) (*Robbins 2009*), de los paroxismos dolorosos en pacientes con esclerosis múltiple (*Solaro 2009*) y el dolor neuropático postquimioterapia en niños con diferentes tipos de cáncer (*Vondracek 2009*). La pregabalina también mejoró los síntomas de piernas inquietas en pacientes con y sin neuropatías (*Somer M 2007*), así como el dolor, el sueño y escalas de calidad de vida y ansiedad en pacientes con neuralgia del trigémino incluso en aquellos refractarios a otros tratamientos (*Obermann M 2008*, *Pérez 2009*).

La pregabalina no ha demostrado beneficio en el tratamiento de pacientes con neuropatía dolorosa asociada al HIV (*Simpson 2010*).

CONCLUSIÓN

La pregabalina es una droga con ventajas tanto farmacocinéticas como de costo-efectividad comparada con la gabapentina. No tiene interacciones medicamentosas importantes y puede administrarse en dos tomas diarias.

Es un bloqueante de las subunidades alfa 2 delta de los terminales presinápticos medulares de la primera neurona de la vía nociceptiva

modulando de esta manera la liberación de glutamato y sustancia P.

Estudios controlados múltiples demostraron su beneficio en dosis de 150-600 mg/día en neuropatía diabética dolorosa y en neuralgia postherpética, lo que le permitió obtener aprobación de la FDA para estas indicaciones y ser considerada una droga de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático.

Ha demostrado además beneficio en dolor central y dolor postraumático y en estudios recientes mostró beneficio perioperatorio, y en una variedad de dolores neuropáticos incluyendo dolores radiculares, neuralgia del trigémino y dolores refractarios de diverso origen.

Referencias

Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2008; 101(5):700-4.

Arezzo JC, Rosenstock J, Lamoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo controlled trial. *BMC Neurol* 2008; 8:33.

Attal N, Cruccu G, Haanpa M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13(11):1153-69.

Axelrod FB, Berlin D. Pregabalin: a new approach to treatment of the dysautonomic crisis. *Pediatrics* 2009; 124(2):743-6.

Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(7):1663-76.

Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009; 26(10):1019-26.

Bauer C, Rahman W, Van-Minh A, Lujan R et al. The anti-allodynic $\alpha 2\delta$ ligand pregabalin inhibits the trafficking of the calcium channel $\alpha 2\delta$ -1 subunit to presynaptic terminals in vivo. *Biochem Soc Trans* 2010; 38:525–528.

Burke SM, Shorten GD. Perioperative Pregabalin Improves Pain and Functional Outcomes 3 Months After Lumbar Discectomy. *Anesth Analg* 2010; 110(4):1180-5.

Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 110(1):199-207.

Cabrera Schulmeyer MC, de la Maza J, Ovalle C, Farias C, Vives I. Analgesic Effects of a Single Preoperative Dose of Pregabalin after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg* 2009 Aug 29. [Epub ahead of print]

Chiechio S, Zammataro M, Caraci F et al. Pregabalin in the treatment of chronic pain, an overview. *Clin Drug Invest* 2009; 29(3): 203-213.

Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(5):531-5.

Dooley DJ, Taylor ChP, Donevan S. Ca^{2+} channel $\alpha 2\delta$ ligands: novel modulators of neurotransmission. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2007; 28:75-82.

Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence based recommendations. *Pain* 2007; 12:237-251.

Dworkin RH, Corbin AE, Young JP et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60:1274-1283.

Freyenhagen R, Strojek K, Griesing T et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-

blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed- dose regimens. *Pain* 2005; 115:254-263.

Gatti A, Sabato AF, Occhioni R et al. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61(3):129-37.

González-Escalada JR. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12(3):169-180.

Halum SL, Sycamore DL, McRae BR. A new treatment option for laryngeal sensory neuropathy. *Laryngoscope* 2009; 119(9):1844-7.

Jokela R, Ahonen J, Tallgren M et al. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008; 134(1-2):106-12.

Jokela R, Ahonen J, Tallgren M et al. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2008; 100(6):834-40.

Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16:128-133.

Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63(11):2104-2110.

López V, Alonso V, Martí N, Calduch L, Jordá E. Marked response of burning mouth syndrome to pregabalin treatment. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(7):e449-50.

Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G et al. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53(2):227-35.

Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3):CD007076.

Moulin DE, Clark AJ, Gilron I et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain-consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12:13-21.

Obermann M, Yoon MS, Sensen K. Efficacy of pregabalin in the treatment of trigeminal neuralgia. *Cephalalgia* 2008; 28(2):174-81.

O'Connor A, Dworkin R. Treatment of neuropathic pain: An overview of recent guidelines *Am J Med* 2009; 122:S22-S32.

Paech M.F, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery *Anesthesia and Analgesia* 2007; 105(5):1449-1453.

Pérez C, Navarro A, Saldaña MT, Martinez S, Rejas J. Patient-reported outcomes in subjects with painful trigeminal neuralgia receiving pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings *Cephalalgia*, 2009,29,781-790

Richter RW, Portenoy R, Sharma U et al. Relief of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy With Pregabalin: A randomized, Placebo-Controlled trial. *J Pain* 2005; 6:253-260.

Robbins MS. Pain in the numb chin syndrome. *Headache* 2009; 49(3):481.

Rodriguez M.J, Diaz S, Vera-Llonch Met al. Cost-effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic or post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:2585-2596.

Romano CL, Romano D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthopaed Traumatol* 2009; 10:185-191.

Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110:628-638.

Sabatowski R, Galvez R, Chery DA. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: Results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004; 109: 26-35.

Salinsky M, Storzbach D, Munoz S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010; 74(9):755-61.

Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67(10):1792-1800.

Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-De Cruz E, Glue P, Whalen E, Emir B, Scott GN, Freeman R; HIV Neuropathy Study Group. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010; 74(5):413-20.

Solaro C, Boehmker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol* 2009; 256(10):1773-4.

Somer M, Bachmann CG, Liebetanz et al. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007; 115:347-350.

Stacey BR, Barret JA, Whalen E, Philips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain* 2008; 9:1006-17.

Sutton KG, Martin DJ et al. Gabapentin inhibits high-threshold calcium channel currents in cultured rat dorsal root ganglion neurones. *Br J Pharmacol* 2002; 135(1):257-65.

Takeuchi Y, Takasu K, Ono H et al. Pregabalin, S-(p)-3-isobutylgaba, activates the descending noradrenergic system to alleviate neuropathic pain in the mouse partial sciatic nerve ligation model. *Neuropharmacology* 2007; 53(7):842-853.

Tarride JE, Gordon A, Vera-Llonch M et al. Cost-Effectiveness of Pregabalin for the Management of Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy and Postherpetic Neuralgia: A Canadian Perspective. *Clin Ther* 2006; 28(11):1922-1934.

Tassone DM, Boyce E, Guyer J et al. Pregabalin: A novel gamma Aminobutyric Acid Analogue in the Treatment of Neuropathic Pain, Partial-Onset Seizures, and Anxiety Disorders. *Clin Ther* 2007; 29(1):26-48.

Tolle T, Freynhagen R, Versaval M et al. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008; 12:203-213.

Toth C. Substitution of Gabapentin Therapy with Pregabalin Therapy in Neuropathic Pain due to Peripheral Neuropathy. *Pain Med* 2010 Jan 22. [Epub ahead of print]

van Seventer R, Feister HA, Young JP. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for

treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: A 13-week randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(2):375-384.

van Seventer R, Bach FW, Toth CC, Serpell M, Temple J, Murphy TK, Nimour M. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *Eur J Neurol* 2010 Mar 4. [Epub ahead of print]

Vondracek P, Oslejskova H, Kepak, T Mazanek P, Sterba JP Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *European Journal Paediatric Neurology* ,2009;13:332-336

Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR et al. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2008; 136(1-2):150-7.

Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A Randomized Controlled Trial of Oxycodone vs Placebo in Patients With Postherpetic Neuralgia and Painful Diabetic Neuropathy Treated With Pregabalin. *J Pain* 2009 Dec 2. [Epub ahead of print] PubMed PMID:19962354.

