

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 30.10.2009 • Poprawiono/Corrected : 19.01.2010 • Zaakceptowano/Accepted: 20.01.2010

© Akademia Medycyny

Najnowsze postępy wiedzy na temat mechanizmów i leczenia bólu

Recent advances in mechanisms and pain treatment

Philippe Scherpereel

Emerytowany Profesor Anestezji i Reanimacji, Wydział Medycyny w Lille, Francja



Streszczenie

W ciągu ostatniej dekady nastąpił znaczny postęp w dziedzinie wiedzy o mechanizmach bólu i jego leczeniu. Wciąż jednak istnieje „rozdźwięk” pomiędzy postępem wiedzy teoretycznej a jej terapeutycznymi zastosowaniami. Wynika to ze złożoności mechanizmów fizjopatologicznych oraz farmakologicznych towarzyszących działaniu środków przeciwbólowych, co prowadzi do konieczności wielostronnego podejścia do procesu leczenia. Jeśli wiedza w dziedzinie genetyki zostanie wkrótce wzbogacona o kolejne wyniki badań, próby kliniczne swoistych antagonistów receptorów NMDA NR2B oraz blokerów kanałów napięciозależnych, powinno to doprowadzić do wypracowania nowych metod leczenia, które spełnią pokładane w nich nadzieje. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 35-39.*

Słowa kluczowe: hiperalgezja, antagoniści receptorów NMDA, traxoprodil, ifenprodil, blokery kanałów napięciозależnych, gen SCN 9, profilaktyka bólu pooperacyjnego

Summary

Over the last decade there have been significant development in the domains of the mechanism and treatment of pain but still the dissonance between theory and practice in the pain treatment exists. Also in consideration of the complexity of the physiopathological and pharmacological mechanisms of analgesia involves the necessity of the multilateral approach in the treatment of pain. The current findings would express if the genetic knowledge is being enriched by the results of the new investigations of the clinical trials of NMDA NR2B specific antagonist receptors and voltage-gated channels blockers will give in results the new method of treatment which can fulfill our hopes. *Anestezjologia i Ratownictwo 2010; 4: 35-39.*

Keywords: hyperalgesia, NMDA receptors sub-units, traxoprodil, ifenprodil, voltage gated channels, SCN9A gene, postoperative pain prophylaxis. If there are too many you could delete: traxoprodil, ifenprodil

Wstęp

W ciągu ostatniej dekady nastąpił znaczny postęp w dziedzinie wiedzy na temat bólu, zarówno w ujęciu fizjologicznym, neurochemicznym, jak i genetycznym. Wciąż jednak mamy do czynienia z poważnym rozdźwiękiem, jak to zwykle bywa, pomiędzy postępem wiedzy teoretycznej a jej terapeutycznymi zastosowa-

niami. W kwestii bólu wynika to ze złożoności mechanizmów fizjopatologicznych z tym związanych, a także z farmakologicznych działań - czasem wielu - środków przeciwbólowych. Wieloczynnikowy charakter bólu wymaga trudnego w realizacji, wielostronnego podejścia do leczenia.

Wśród ostatnich postępów w tej dziedzinie należy wymienić:

- nadwrażliwość bólową - składnik występujący przy ostrym bólu, związany z obrażeniami, a także z pewnymi czynnymi składnikami środków farmakologicznych o działaniu przeciwbólowym, który doprowadził do nowej klasyfikacji środków przeciwbólowych;
- przejście od bólu ostrego do bólu przewlekłego, zwłaszcza jeśli chodzi o neuropatyczny składnik uporczywego bólu;
- podłoże genetyczne struktur membranowych biorących udział w przewodzeniu bólu receptorowego;
- możliwość, która stała się rzeczywistością, zapobiegania ostrym bólom i, prawdopodobnie, bólom przewlekłym

Nadwrażliwość bólowa w ośrodku bólu ostrego

Nadwrażliwość bólowa już dawno została uznana za mechanizm determinujący ból ostry. Jest odpowiedzialna za obniżenie progu pojawienia się bólu do poziomu bodźców szkodliwych o rosnącej intensywności i częstotliwości. Powoduje pojawienie się allodynii w przypadku bodźców, które zwykle nie są bolesne, oraz nadmiernej wrażliwości na bodźce szkodliwe w przypadku bodźców powodujących niewielki ból (hiperalgezia). W nadwrażliwości bólowej związanej z obrażeniami pourazowymi, urazową lub chirurgiczną, rozpoznaje się dwa składniki, jeden obwodowy, pierwotny, zawierający neuroprzekaźniki zapalenia, drugi centralny, wtórny, opierający się na neuroprzekaźnikach transmisji informacji o szkodliwym bodźcu na poziomie piersiowego odcinka rdzenia kręgowego. Odcinek piersiowy rdzenia, gdzie następuje pierwsza wymiana synaptyczna w procesie transmisji szkodliwego bodźca, jest również głównym miejscem jego modulacji. Błony komórkowe neuronów pre- i postsynaptycznych oraz interneuronów zawierają mnóstwo receptorów, połączonych lub nie z przezbłonowymi kanałami jonowymi, których otwarcie lub zamknięcie decyduje o transmisji bodźca lub o jej braku. Znane są struktury chemiczne i budowa tych receptorów, którym odpowiada jeden lub więcej specyficznych ligandów, a połączenie tych ostatnich z receptorem spowoduje otwarcie lub zamknięcie przylegającego kanału jonowego. Receptor NMDA jest jonotropowym receptorem glutaminianu, który odgrywa kluczową rolę w pobudzającej transmisji synaptycznej. Receptory

NMDA są jednocześnie synaptyczne (70%) i pozasy-naptyczne (30%). Funkcjonalne receptory NMDA są kompleksami receptorowymi utworzonymi z podjednostek NR1 i z jednej lub wielu podjednostek NR2A-D [1]. Wykazano, że dystrybucja podjednostki NR2B jest względnie ograniczona do dróg transmisji szkodliwego bodźca oraz do dróg regulacji bólu na poziomie przodomózgowia i wierzchnich warstw piersiowego odcinka rdzenia. Taka dystrybucja sugeruje, że podjednostki NR2B mogą odegrać rolę w przewodzeniu bólu, a także w rozwinięciu się bólu neuropatycznego w następstwie urazów nerwowych [2]. Wykazano, że dokanałowe podanie specyficznych antagonistów podjednostek NR2B miało silne działanie przeciwbólowe, redukowało bolesną reakcję wywołaną zapaleniem obwodowym i łagodziło potencjalizację długoterminową (LTP) na poziomie neuronów na tylnej powierzchni rdzenia. Specyficzni antagoniści receptorów NMDA NR2B, np. Traxoprodil lub Ifenprodil, mogą również przynieść ulgę przy bólach neuropatycznych bez wywoływania dysfunkcji ruchowych. Wobec postępu wiedzy o molekularnej strukturze receptorów NMDA, badacze zaczęli badać możliwość rozwinięcia swoistych antagonistów blokujących podtypy zamiast antagonistów blokujących całość receptora NMDA w celu oddzielenia skutków zamierzonych od skutków niepożądanych wywołanych całkowitą blokadą. Rzeczywiście, selektywne blokery NR2B nie wywołują niepożądanych efektów nieselektywnych blokerów NMDA [3]. Niektóre podtypy odpowiadają różnym implikacjom fizjopatologicznym: mGluR1 dla bólu, mGluR5 dla stanów lękowych, mGluR2 dla funkcji poznawczych, a także selektywnym antagonistom, odpowiednio ketaminie, benzodiazepinom i memantynie. To rozróżnienie podtypów ma konsekwencje terapeutyczne nie tylko w leczeniu bólu przewlekłego, ale także, jeśli chodzi o receptory NR2B w tak różnych zastosowaniach jak niedokrwienie mózgu, choroba Alzheimera, Parkinsona i płasawica Huntingtona [4].

Inna kategoria kanałów jonowych, szczególnie ważna przy transmisji bólu, odpowiada kanałom zależnym od napięcia [5], których otwarcie umożliwia masowe przedostawanie się sodu i wapnia do komórki nerwowej. To z kolei powoduje aktywację neuronu postsynaptycznego i transmisję szkodliwego bodźca. Znana jest sekwencja kwasów aminowych, z której się składają, a także zaburzenia struktury w następstwie zmian genetycznych. Istnieje 9 izoform podjednostek α kanałów sodowych zależnych od napięcia, przy czym wiele z tych

izoform, w szczególności $\text{Na}_v1.8$ i $\text{Na}_v1.9$, bierze udział w powstawaniu bólu neuropatycznego i zapalnego przekazywanego przez pierwotne dośrodkowe neurony somatyczne. Kanały te mogą zostać zablokowane przez liczne substancje: środki znieczulenia miejscowego, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, nefopam, tramadol, a zwłaszcza przez gabapentynę i pregabalina. Ich zastosowanie w badaniach klinicznych pozwala na znaczne zmniejszenie bólu pooperacyjnego i mogłoby również ograniczyć występowanie przewlekłego neuropatycznego bólu pooperacyjnego.

Pooperacyjna nadwrażliwość bólowa nie jest jedynie konsekwencją pierwotnego i wtórnego uczulenia, występuje także nadwrażliwość bólowa wywołana środkami przeciwbólowymi na bazie morfiny [6-7] i, jak niedawno wykazano, anestetykami [8]. Nadwrażliwość bólowa wywołana środkami przeciwbólowymi na bazie morfiny implikuje udział receptorów NMDA, a dokładniej, jak się wydaje, podjednostek NR2B, w przypadku których blokada miejsc synaptycznych i ekstrasynaptycznych przez specyficznego antagonistę zmniejsza tolerancję na znieczulające działanie morfiny [9]. Działanie to występuje zwłaszcza na poziomie przedniej kory obręczowej, która odgrywa rolę w potencjalizacji długoterminowej (LTP).

Nadwrażliwość bólowa wywołana przez środki na bazie morfiny nie ogranicza się do okresu zaraz po operacji. Ostatnio wykazano [10], że nadwrażliwość, która zdaje się zanikać w ciągu kilku dni po interwencji, po kilku tygodniach może przy kolejnym urazie lub stresie znów się pojawić w postaci długoterminowej utajonej wrażliwości na ból. Można zapobiec temu nawrotowi dzięki blokerowi receptora NMDA, jak np. nefopam.

Użycie nieswoistych blokerów receptorów NMDA, np. ketaminy, oraz kanałów sodowych bramkowanych napięciem (napięciозależnych), np. gabapentyny, doprowadziło do nowej klasyfikacji środków łagodzących ból pośród leków przeciwbólowych:

- antynocyceptywne
 - wywołujące nadwrażliwość bólową: środki agonistyczne pochodne morfiny μ
 - znoszące nadwrażliwość bólową:
 - paracetamol
 - AINS
 - kortykosteroidy
 - nefopam
 - tramadol
- nie antynocyceptywne, lecz znoszące nadwrażliwość bólową:

ketamina, gabapentyna, pregabalina
 środki znieczulenia miejscowego
 klonidyna

O bólu ostrym i bólu przewlekłym

Przejściu od bólu ostrego do bólu przewlekłego towarzyszą trwałe zmiany struktur nerwowych, zwane neuroplastycznością. Synapsy ośrodkowe obdarzone są znaczną plastycznością, która przybiera dwie podstawowe formy: potencjalizacji długoterminowej (LTP) i depresji długoterminowej (LTD). Mimo że ta dwufazowa plastyczność synaptyczna nie jest właściwa jedynie dla pobudzających synaps glutaminergicznych, wydaje się, że receptory NMDA NR2B uczestniczą w zmianach długoterminowej plastyczności neuronowej. Aktywacja receptorów NMDA w potencjalizacji długoterminowej synaps następuje w wielu regionach mózgu oraz na tylnej powierzchni rdzenia. Ta rola receptorów NMDA NR2B, którą można zaobserwować przy bólu przewlekłym, nie występuje w procesie potencjalizacji zdolności zapisywania trwałych śladów pamięciowych [11]. Specyficzne substancje antagonizujące receptory NMDA NR2B, które przeciwdziałają bólui przewlekłemu [12], nie wywierają wpływu na pamięć przestrzenną. Co więcej, pobudzanie czynności receptorów NMDA NR2B może zwiększyć ból chroniczny wywołany urazem nerwu lub tkanki [13]. Genetyczna nadekspresja receptorów NMDA NR2B w przodomózgowiu myszy może wybiórczo zwiększyć ból przewlekły, ale nie ból ostry lub fizjologiczny.

Fakt, że przejściowe obrażenie może wywołać trwałe zmiany na poziomie pierwotnych nocyceptorów dośrodkowych, stanowi zaczątek nadwrażliwości (*hyperalgesic priming*), w której wiele ważnych ról mogłaby odegrać izoforma ϵ kinazy proteinowej C (PKC ϵ) [14].

Pojawienie się uporczywego bólu pooperacyjnego, którego nasilenie i częstotliwość nie były dotąd określone, spowodowane jest mechanizmami tego typu, tak jak w nawrotach nadwrażliwości bólowej wywołanych środkami opioidowymi.

Bóle uporczywe przez długi czas były mało znane i zaniechane. Teraz, gdy udało się je bliżej poznać [15], przystąpiono do oceny ich częstotliwości, do badań ich mechanizmów i do opracowania ich leczenia [16]. Implikują one istnienie zjawiska neuroplastyczności, a także nawrotów w przypadku kolejnych podrażnień nocyceptywnych lub stresu w wyniku nadwrażliwości wywołanej środkami opioidowymi [10]. Nie przepro-

wadzano jeszcze zbyt wielu badań nad zapobieganiem przewlekłym bólowi pooperacyjnemu, lecz wydaje się, że skutecznym środkiem zapobiegawczym może się stać gabapentyna [17]. Ketamina [18] i nefopam [10] mogłyby skutecznie zapobiegać nawrotom nadwrażliwości wywołanej środkami z grupy opioidów.

Ból i genetyka

Całkowita niezdolność do odczuwania bólu u danej osoby, która poza tym jest zdrowa, to przypadłość rodzinna odpowiadająca bardzo rzadkiemu fenotypowi. W 2006 r. opracowanie mapy genetycznej trzech spokrewnionych rodzin z północnego Pakistanu pozwoliło na skojarzenie tej przypadłości ze zmianą chromosomową genu SCN9A, kodującego podjednostkę α sodowych kanałów napięciowależnych, Na_v 1-7 [19]. Rok później, taką samą anomalię genetyczną wykryto u osób pochodzących z 9 rodzin siedmiu różnych narodowości [20]. Wywołane przez anomalie genetyczne zmiany sekwencji peptydowej kanału jonowego powodują niezdolność kanału do wpuszczenia sodu i wapnia do komórki nerwowej, skąd pochodzi termin „*channelopathy*” (kanałopatia) określający tę przypadłość. I odwrotnie, pierwotne bolesne uszkodzenie, znane jako erytromelalgia, występujące jako autosomalne dominujące schorzenie, z bolesnymi, ostrymi, przypominającymi oparzenia, epizodycznie pojawiającymi się na kończynach zmianami w kontakcie z bodźcami termicznymi lub w następstwie łagodnych ćwiczeń. Zaburzenie to wywoływane jest przez mutacje genu SCN9A powodujące nasilenie funkcji [21]. Mutacje te wpływają na zmianę progu aktywacji kanału sodowego Na_v 1-7, powodując w konsekwencji nadpobudliwość neuronów przewodzących bolesne bodźce [22]. Zważywszy na kluczową rolę, jaką gen SCN9A odgrywa w percepcji bólu u człowieka, można się zastanawiać, w jaki sposób różnice dotyczące jednego nukleotydu w genie SCN9A mogą odpowiadać za różnice w postrzeganiu bólu przez ludzi. Obecnie zaobserwowane anomalie genetyczne nie mają natychmiastowych zastosowań terapeutycznych, nie jest jednak wykluczone, że leki blokujące funkcję Na_v 1-7 mogą znieczulać w nowy sposób, bez niepożądanych skutków [23].

Zapobieganie bólowi pooperacyjnemu

W 1988 r. Patrick Wall, w artykule opublikowanym na łamach „*Pain*” [24], zachwycał się myślą o możliwo-

ści zapobiegania pojawianiu się bólu.

Badacze rzucili się na tę obiecującą koncepcję, aby wypracować „*preemptive analgesia*”. Niestety, użycie w premedykacji niesteroidowych leków przeciwzapalnych, środków znieczulenia miejscowego i środków na bazie morfiny okazało się rozczarowujące [25]. Ideą, nazwaną później „zapobieganiem nadwrażliwości”, zaczęto się ponownie interesować po odkryciu roli receptorów NMDA w rozwoju nadwrażliwości pooperacyjnej i blokerów tych receptorów, jak np. dekstromorfan i ketamina [26]. Liczne badania kliniczne pozwoliły określić sposoby użycia tych środków w okresie operacyjnym, w małych dawkach, w stałym wlewie, oraz [27,28] potwierdzić ich skuteczność za pomocą metaanaliz, wykazując redukcję natężenia, zmniejszenie kumulacji morfiny oraz osłabienie niepożądanych skutków ketaminy.

Podobne wyniki odnotowano dla jednorazowej dawki 1200 mg gabapentyny podanej doustnie w premedykacji i pozwalającej na zredukowanie natężenia bólu, ograniczenie dawek morfiny i jej skutków ubocznych [29]. Obecnie prowadzone są prace mające na celu określenie najlepiej przystosowanego protokołu, polegającego na powtarzaniu dawek [30,31], lub na dodaniu anty-COX2 do gabapentyny [32] na rzecz zrównoważonego znieczulenia. Metaanaliza prób z randomizacją i podwójnie ślepych prób z użyciem placebo, jakie przeprowadzono nad zapobieganiem przez gabapentynę bólowi pooperacyjnemu, potwierdza jej skuteczność w postaci zmniejszenia natężenia bólu, ograniczenia dawek morfiny i jej skutków ubocznych [33].

Wniosek

Najnowsze postępy wiedzy o mechanizmach bólu powinny doprowadzić w najbliższych latach do wypracowania nowych metod leczenia. Jeśli wiedza w dziedzinie genetyki zostanie wkrótce wzbogacona o kolejne wyniki badań, próby kliniczne swoistych antagonistów receptorów NMDA NR2B oraz blokerów kanałów napięciowależnych powinny spełnić wielkie nadzieje, jakie się w nich pokłada.

Correspondence address:

Philippe Scherpereel

157 rue de La Bassée 59000 Lille, France

Phone: (+48 22) 627 39 86

E-mail: P-SCHERPEREEL@chru-lille.fr

Piśmiennictwo

1. Monyer H, Sprengel R, Schoepfer R, Herb A, Higuchi M, Lomeli H, et al. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. *Science* 1992;256:1217-21.
2. Qu XX, Cai J, Li MJ, Chi YN, Liao FF, Liu FY, et al. Role of the spinal cord NR2B-containing NMDA receptors in the development of neuropathic pain. *Experimental Neurology* 2009;215:298-307.
3. Gogas KR. Glutamate-based therapeutic approaches: NR2B receptor antagonists. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:68-74.
4. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect* 1998;11:523-69.
5. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, Cummins TR, Durieux ME, Gerner P, et al. The role of sodium channels in chronic inflammatory and neuropathic pain. *J Pain* 2006;7(5 Suppl 3):1-29.
6. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirements. *Anesthesiology* 2000;93:409-17.
7. Simmonet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* 2003;14: 1-7.
8. Matta JA, Cornett PM, Miyares RL, Abe K, Sahibzada N, Ahern GP. General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:8784-9.
9. Ko SW, Wu LJ, Shum F, Quan J, Zhuo M. Cingulate NMDA NR2B receptors contribute to morphine-induced analgesic tolerance. *Molecular Brain* 2008;1:2-13.
10. Laboueyras E, Chateauraynaud J, Richebe P, Simonnet G. Long-term pain vulnerability after surgery in rats: prevention by nefopam, an analgesic with antihyperalgesic properties. *Anest Analg* 2009;109:623-31.
11. Zhuo M. Plasticity of NMDA receptor NR2B subunit in memory and chronic pain. *Molecular Brain* 2009;2:4-15.
12. Wu LJ, Toyoda H, Zhao MG, Lee YS, Tang J, Ko SW, et al. Upregulation of forebrain NMDA NR2B receptors contributes to behavioural sensitization after inflammation. *J Neurosci* 2005;25:11107-16.
13. Zhuo M. Cortical excitation and chronic pain. *Trends Neurosci* 2008;31:199-207.
14. Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci*, in press.
15. Macrae WA. Chronic postsurgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008;101:77-86.
16. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25.
17. Fassoulaki A, Melemini A, Stamatakis E, Petropoulos G, Sarantopoulos C. A combination of gabapentin and local anaesthetics attenuates acute and late pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:521-8.
18. Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Celerier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: prevention by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology* 2002;96:381-91.
19. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, et al. An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 2006;444:894-8.
20. Goldberg YP, MacFarlane J, MacDonald ML, Thompson J, Dube MP, Mattice M, et al. Loss-of-function mutations in the Na_v1.7 gene underline congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 2007;71: 311-9.
21. Yang Y, Wang Y, Li S, Xu Z, Li H, Ma L, et al. Mutations in SCN9A encoding a sodium α -subunit in patients with primary erythralgia. *J Med Genet* 2004;41:171-4.
22. Han C, Rush AM, Dib-Hajj SD, Li S, Xu Z, Wang Y, et al. Sporadic onset of erythralgia: a gain-of-function mutation in Na_v1.7. *Ann Neurol* 2006;59:553-8.
23. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nature Neurosci* 2002;5 Suppl:1062-7.
24. Wall P. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988;33:289-90.
25. Kissin I. Preemptive analgesia. Why its effects are not always obvious? *Anesthesiology* 1996;84:1015-9.
26. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1124-32.
27. Mac Cartney CJ, Shiha A, Katz J. A qualitative systematic review of the NMDA antagonists in preventive analgesia. *Anest Analg* 2004;98:1385-400.
28. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain: a quantitative systematic review of randomized trials. *Pain* 2005;113:61-70.
29. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, Usar P, Pamukcu Z, Türe M. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2004;98:1370-3.
30. Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB, Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2004;51:358-63.
31. Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Pamukcu Z, Apfel CC. Effects of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2006; 96:242-6.
32. Gilron I, Orr E, Tu DS, et al. A placebo-controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 2005;113:191-200.
33. Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006;126:91-101.