



Дулоксетин в лечении хронической боли

М.Л.Кукушкин

Лаборатория фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

Одной из наиболее частых жалоб больных является боль. По своему биологическому происхождению боль рассматривается как физиологическое явление – сигнал опасности и неблагополучия в организме, направленный на ограничение нагрузки на поврежденные ткани и мобилизацию защитных процессов. Без сохранности восприятия боли существование человека и животных невозможно. Однако положительное значение боль имеет только до тех пор, пока она выполняет сигнальную функцию и обеспечивает мобилизацию защитных сил организма. При сильном или длительном ее ощущении сигнальное значение минимизируется, боль превращается в страдание, в условиях которого нарушается функционирование многих систем организма. Формирование многокомпонентного болевого ощущения обеспечивается сложноорганизованной ноцицептивной системой, включающей в себя сеть периферических ноцицепторов и ноцицептивных нейронов, расположенных во многих структурах центральной нервной системы (ЦНС) [2, 6, 36]. Ноцицепторы представляют собой свободные нервные окончания А-дельта- и С-афферентов, реагирующих на химические, температурные и механические повреждающие факторы. Через А-дельта- и С-волокна ноцицептивные сигналы достигают нейронов спинного и головного мозга, осуществляющих передачу, обработку и восприятие болевой информации. Продемонстрирована важная роль психологических факторов в оценке боли и реакции на нее.

Деятельность сложноорганизованной ноцицептивной системы человека и животных контролируется эндогенной системой торможения проведения ноцицептивных сигналов или антиноцицептивной системой. Стимуляция структур антиноцицептивной системы, особенно ядер шва, центрального серого вещества, ядер покрывки среднего мозга, вызывает обезболивание у человека и животных. Между структурами антиноцицептивной системы существуют тесные анатомические двусторонние связи, объединяющие отдельные образования в единую сеть и обеспечивающие избирательное включение нейрохимических механизмов торможения боли. В механизмах развития анальгезии при активации антиноцицептивных структур наибольшее значение придается опиоидергической, серотонинергической, норадренергической и каннабиноидной системам мозга [2, 36]. Активируясь ноцицептивными сигналами, структуры антиноцицептивной системы при помощи петли обратной связи угнетают передачу болевых импульсов, осуществляя торможение ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга, ретикулярной формации, ядрах таламуса, обеспечивая тем самым снижение интенсивности боли.

Ноцицептивная боль

В своей практике врач наиболее часто сталкивается с ноцицептивной болью, являющейся следствием поражения разных органов и тканей. Примерами ноцицептивной боли являются послеоперационная боль, боль при травме, ишемии или воспалении тканей. В клинической картине у

больных с ноцицептивными болями всегда обнаруживаются зоны первичной и вторичной гипералгезии (участки с повышенной болевой чувствительностью). Первичная гипералгезия развивается в области повреждения ткани, зона вторичной гипералгезии может распространяться на рядом находящиеся неповрежденные области. В основе развития первичной гипералгезии лежит феномен сенситизации ноцицепторов – повышение их чувствительности к действию механических и термических стимулов [6, 36]. Эта периферическая сенситизация возникает вследствие действия веществ, обладающих провоспалительным и аллогенным эффектом (простагландинов, цитокинов, биоогенных аминов, нейрокининов, глутамата, фактора роста нерва и др.), которые выделяются из поврежденной ткани, тучных клеток, поступают из плазмы крови, секретируются из периферических терминалей немиелинизированных нервных волокон. Нейропептиды (субстанция Р, нейрокинин А и др.), выделяясь при активации ноцицептивных С-волокон, приводят к развитию нейrogenного воспаления, вызывая местную вазодилатацию и увеличение проницаемости сосудистой стенки для плазменных аллогенов [2]. Выделившиеся при этом химические соединения (брадикинин, простагландины и др.) посредством взаимодействия с соответствующими рецепторами на терминалах ноцицептивных афферентов запускают каскад биохимических реакций, которые делают нервное волокно более возбудимым и чувствительным к внешним раздражителям.

Вторичная гипералгезия возникает в результате центральной сенситизации (повышения возбудимости ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга и других структурах ЦНС). Патологической основой сенситизации ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга является длительное деполяризующее влияние глутамата и нейрокининов (преимущественно субстанции Р), выделяющихся из центральных терминалей ноцицептивных афферентов вследствие интенсивной постоянной импульсации, идущей из зоны поврежденных тканей [2, 36]. Показана также важная роль в этом процессе микроглии и выделяемых ею цитокинов, хемокинов и фак-



РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

СИМБАЛТА

Рекомендуемая начальная доза составляет 60 мг 1 раз в сутки.

При необходимости можно увеличить суточную дозу с 60 мг до максимальной дозы 120 мг/сут в 2 приема.

У пациентов с выраженными нарушениями функции почек (КК < 30 мл/мин) начальная доза должна составлять 30 мг 1 раз в сутки. У пациентов с нарушениями функции печени следует снизить начальную дозу препарата или сократить кратность приема.

Представлена краткая информация производителя по дозированию лекарственного средства. Перед назначением препарата внимательно читайте инструкцию.



торов роста [10, 27]. Возникающая вследствие этого повышенная возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга может сохраняться в течение длительного времени, способствуя расширению площади гипералгезии и ее распространению на здоровые ткани. Помимо сенситизации ноцицептивных нейронов заднего рога, развивается повышение возбудимости ноцицептивных нейронов и в вышележащих структурах ЦНС, включая ядра таламуса и структуры коры больших полушарий. При помощи современных методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионной томографии, функциональной ядерно-магнитно-резонансной томографии) доказана активация не только коркового отдела соматосенсорного анализатора, но и передней части поясной извилины, островка, префронтальной коры, задней области теменной коры, базальных ядер, гипоталамуса, миндалина, парабрахиальных ядер, околоводопроводного серого вещества, т.е., по существу, всех основных структур головного мозга, участвующих в формировании сложного многокомпонентного болевого ощущения.

Таким образом, периферическое повреждение тканей запускает целый каскад изменений, затрагивающих всю ноцицептивную систему – от тканевых рецепторов до корковых нейронов, вызывая в них стойкое повышение возбудимости, которое проявляется повышением болевой чувствительности в зоне повреждения тканей и за ее пределами.

Выраженность и продолжительность периферической и центральной сенситизации при острой ноцицептивной боли напрямую зависят от характера повреждения тканей и адекватности антиноцицептивной защиты. При заживлении ткани в норме также должна исчезать и боль. Однако у 20–30% больных заживление тканей не приводит к исчезновению боли. Наоборот, боль сохраняется, становится продолжительной, хронической и даже более интенсивной. В настоящее время распространено положение о том, что хроническая боль (ХБ) – это не симптом какого-либо заболевания, а самостоятельная болезнь, которая требует специального комплексного этиопатогенетического лечения [7, 19, 35].

Причины ХБ



Что лежит в основе хронизации боли и почему ХБ нередко устойчива к действию классических анальгетиков? Причиной этому являются нарушения регуляторных механизмов в системах болевой чувствительности. У этих больных диагностируются измененная нейропластичность и реактивность нервной системы, которые ассоциированы с функциональным полиморфизмом ряда генов [7, 14, 24, 29, 32]. В качестве кандидатов, участвующих в механизмах хронизации боли с высокой степенью вероятности, рассматриваются зарегистрированные изменения в генах, кодирующих провоспалительные цитокины: интерлейкин 6, фактор некроза опухоли [14, 15]. Большое значение также придается полиморфизму генов, ответственных за синтез индукцибельной формы оксида азота, фактора роста нервов, рецепторов к брадикинину [22]. Доказана связь между ХБ и полиморфизмом генов для нейромедиаторов, их транспортеров и рецепторов (норадренергических, серотониновых, дофаминовых, опиоидных) для ферментов, метаболизирующих нейромедиаторы [20, 21]. Схожие данные существуют в отношении полиморфизма генов, детерминирующих структуру и функциональную активность Ca^{2+} , Na^{+} и K^{+} -ионных каналов [25]. Иными словами, существует генетическая предрасположенность, отражающая неадекватную реактивность организма на повреждение и формирование дисфункции в структурах, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности.

Другой причиной, способной вызвать боль, является повреждение периферической нервной системы или центральных отделов соматосенсорного анализатора. Такие боли принято считать невропатическими [5, 12, 19, 34]. Их причинами являются патология периферической нервной системы (периферические невропатии разной этиологии) или повреждения структур ЦНС (травмы спинного и головного мозга, инсульты, рассеянный склероз, сирингомиелия, болезнь Паркинсона и др.).

Патофизиологической основой невропатических болей является нарушение механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга [2]. Повреждение нервов приводит к структурно-функциональным преобразованиям в нервном волокне: увеличивается количество натриевых каналов на мембране нервного волокна, появляются новые нетипичные рецепторы и зоны эктопической генерации импульсов, возникает механическая чувствительность. Все перечисленное изменяет паттерн передаваемого сигнала. Усиленная импульсация с периферии дезорганизует работу и центральных структур: происходит сенситизация ноцицептивных нейронов таламуса, соматосенсорной коры, гибель тормозных интернейронов, инициируются неадаптивные нейропластические процессы, приводящие к формированию межнейронных контактов между тактильными и ноцицептивными афферентами, повышается эффективность синаптической передачи [2]. В этих условиях происходит формирование особого болевого симптомокомплекса, который клинически проявляется комбинацией негативных и позитивных неврологических симптомов. Наблюдается частичная или полная потеря чувствительности (в том числе и болевой) в зонах иннервации пораженного нерва с одновременным возникновением патологических болевых ощущений в виде аллодинии, гипералгезии, дизестезии, гиперпатии [6, 34]. Характер нейропластических изменений, их выраженность, скорость являются генетически детерминированной функцией. На генетическую детерминированность развития невропатической боли также указывают данные, отражающие различную устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линий Август и Вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессорному воздействию [3]. Кроме того, имеются доказательства первоначальной несостоятельности нейрохимических регуляторных систем организма у пациентов с невропатической болью, что может приводить к несбалансированной реакции систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности, и длительной гипервозбудимости ноцицептивной системы [6]. Таким образом, изложенные факты дают основание предполагать, что важнейшую роль в развитии и поддержании ХБ играет первичное, исходное, конституциональное и/или вторичное нарушение взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем, которое можно обозначить как «дисфункциональный» механизм ХБ [7].

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах [4, 5, 13, 34, 35], свидетельствуют о том, что ХБ является распространенным состоянием. Анализ частоты обращаемости в амбулаторную сеть нашей страны только по поводу боли в спине показал, что она является причиной обращения к врачу в 17–58% случаев [4, 8]. С жалобами на невропатическую боль к врачу-неврологу обращаются около 18% пациентов [5]. ХБ также увеличивает риск смерти независимо от социодемографических факторов [33]. ХБ приводит к ограничению трудоспособности, снижению



качества жизни, финансовой несостоятельности, семейным проблемам, являясь причиной огромных расходов.

Принципы терапии



Лекарственная терапия является крайне важным компонентом при лечении хронических болевых синдромов. Однако необходимо помнить, что основные цели лечения острой боли и ХБ имеют значительные отличия. При лечении острой боли, как правило, используется симптоматический подход с применением разных анальгетиков, при этом основное внимание сфокусировано на восстановлении функционирования поврежденного органа или ткани [1]. Медикаментозная терапия хронических болевых синдромов направлена в первую очередь на устранение дисфункции в системах, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности, лечение сопутствующей тревожно-депрессивной симптоматики и нарушений сна [1, 6, 12]. Поэтому рациональная фармакотерапия больных с хроническими болевыми синдромами представляет собой применение разных препаратов, включая традиционные антидепрессанты, антидепрессанты нового поколения, антиконвульсанты, а в отдельных случаях (по строгим показаниям) – длительную опиоидную терапию.

Лечение ХБ традиционными обезболивающими средствами (ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты) малоэффективно. Эти препараты при ХБ обладают симптоматическим действием, временно уменьшают болевое ощущение и не влияют на главную причину возникновения боли – дисфункцию систем регуляции болевой чувствительности.

Трициклические антидепрессанты – первые антидепрессанты, эффективность которых была обнаружена в лечении больных с хроническими болевыми синдромами. Было установлено, что кроме антидепрессивного эффекта эти препараты обладают и обезболивающим действием. При этом обезболивающее действие антидепрессантов у больных с ХБ наблюдается раньше и при меньших дозах, чем требуется для достижения антидепрессивного эффекта. Механизмы, опосредующие анальгетические эффекты антидепрессантов при терапии хронических болевых синдромов, включают активацию нисходящих супраспинальных серотонин- и норадреналинергических антиноцицептивных систем. При этом антидепрессанты с двойным механизмом действия обладают более длительным обезболивающим эффектом, чем антидепрессанты, которые воздействуют только на одну из моноаминергических систем мозга. Двойное воздействие на серотонинергическую и норадреналинергическую системы мозга обуславливает более выраженный эффект при лечении боли, чем воздействие только на серотониновое звено. Рандомизированные исследования с использованием двойных слепых плацебо-контролируемых методов доказали, что трициклические антидепрессанты и современные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) более эффективны, чем селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [1]. В то же время препараты СИОЗСН имеют более благоприятный профиль безопасности по сравнению с трициклическими антидепрессантами, так как антихолинергические побочные эффекты и побочные эффекты со стороны сердца у этих препаратов менее выражены, чем у трициклических антидепрессантов [26].

Дулоксетин (Симбалта компании Eli Lilly) относится к препаратам с СИОЗСН и зарегистрирован для лечения не только депрессивных состояний и генерализованного тревожного расстройства, но и хронической скелетно-

мышечной боли, фибромиалгии и невропатической боли. Дулоксетин в России зарегистрирован в форме капсул с дозировками 30 и 60 мг, имеет период полувыведения 8–17 ч и, как правило, назначается 1 раз в день независимо от приема пищи. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая и не раздавливая. Нельзя добавлять препарат в пищу или смешивать его с жидкостями. Рекомендуемая суточная доза при лечении больных с хроническими болевыми синдромами составляет 60 мг/сут. Дулоксетин является мощным селективным и сбалансированным двойным СИОЗСН, не обладает сродством к гистаминовым, дофаминовым, холинергическим, адренергическим и опиоидным рецепторам. Терапевтическая эффективность дулоксетина у больных с хроническими болевыми синдромами доказана в разных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Результаты исследований



Опубликовано три 12–13-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования по эффективности и безопасности использования дулоксетина у пациентов с ХБ в спине. В первом исследовании (НМЕО) продолжительностью 13 нед изучались фиксированные схемы лечения дулоксетином в дозах 20, 60 и 120 мг/сут [32]. Во втором исследовании (НМГС) применяли дулоксетин в дозе 60 мг/сут [30], в третьем исследовании (НМЕН) с гибкой схемой лечения изучали дулоксетин в дозах 60/120 мг/сут [31].

В исследовании НМЕО (дулоксетин 20–120 мг/сут) не удалось продемонстрировать превосходство препарата по сравнению с плацебо. Однако дулоксетин в дозе 60 мг/сут показал снижение боли и улучшение по шкале самооценки своего состояния (PGI-I) и шкале Роланда–Морриса. В исследованиях НМГС и НМЕН показано значительное снижение интенсивности боли в группе дулоксетина (60 и/или 120 мг/сут) по сравнению с плацебо. В исследованиях НМГС и НМЕН также продемонстрировано значительное улучшение вторичных показателей эффективности по сравнению с плацебо. Прекратили участие в группах, получавших дулоксетин в дозе 60 мг/сут, 31 и 26% пациентов в исследованиях НМЕО и НМГС соответственно, 45% – в группе 120 мг/сут в исследовании НМЕО и 27% – в исследовании НМЕН. В группах плацебо прекратили участие в исследованиях 30, 23 и 19% пациентов соответственно.

Проведены два 13-недельных исследования с гибкой схемой лечения дулоксетином в дозах 60/120 мг у больных с остеоартритом коленного сустава [17, 18]. Эти исследования показали превосходство дулоксетина в указанных дозах по сравнению с плацебо.

Эффективность дулоксетина у больных с диабетической болевой сенсорной полиневропатией доказана в трех 12-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [23, 27, 37]. Во всех трех исследованиях наблюдалось уменьшение боли, начиная с 1-й недели после приема препарата и в течение последующих 12 нед. Дулоксетин в дозе 60 мг/сут статистически значимо снижал выраженность боли по сравнению с плацебо. Среднее изменение от начальной до конечной точки в данных исследованиях составило от -2,50 до -2,86 для дулоксетина в дозе 60 мг/сут и от -1,39 до -1,69 в группе плацебо. В каждом исследовании были также показаны статистически значимые различия в пользу дулоксетина по сравнению с плацебо по шкале самооценки своего состояния (PGI-I) и по шкале общего клинического впечатления – тяжести (CGI-S). Значительное снижение боли было достигнуто при приеме как 60, так и 120 мг/сут. По-



мимо снижения выраженности боли в течение дня прием препарата приводил к уменьшению ночных болей, а также к улучшению общего качества жизни.

Во всех проведенных исследованиях наиболее распространенными побочными эффектами лечения дулоксетином пациентов с ХБ были тошнота, сухость во рту, головокружение и сонливость. Побочные явления при приеме дулоксетина, как правило, легкой и средней степени тяжести, имели преходящий характер и возникали в начале лечения. Общая частота прекращения лечения вследствие развития нежелательных явлений в плацебо-контролируемых исследованиях при всех перечисленных хронических болевых синдромах (дулоксетин: n=2423; плацебо: n=1469) составила в группах с применением дулоксетина 16,4% по сравнению с 8% больных, получавших плацебо ($p < 0,05$) [26]. Наиболее частыми побочными эффектами, приведшими к отмене дулоксетина, были тошнота (2,6%), сонливость (1,2%), усталость (0,9%), головокружение (0,8%), бессонница (0,8%) и рвота (0,6%). При этом общая частота серьезных нежелательных явлений в исследованиях по ХБ статистически не различалась в группах дулоксетина (2,6%) и плацебо (2,5%).

В настоящее время ХБ рассматривается как самостоятельное заболевание, а не симптом того или иного повреждения. Сложный патофизиологический процесс формирования ХБ отражает переплетение биологических (в том числе и генетических), психологических и социальных факторов, приводящих к дисфункции систем, осуществляющих регуляцию болевой чувствительности, что требует особого комплексного терапевтического подхода при лечении таких больных. При большинстве патологических состояний, сопровождающихся ХБ, не существует единого повсеместно принятого терапевтического алгоритма, однако контролируемые клинические исследования доказывают эффективность средств, устраняющих центральную сенситизацию и обеспечивающих нормальное функционирование больемодулирующих систем, в том числе и через потенцирование серотонинергического и норадренергического торможения ноцицептивных нейронов. Представленные в настоящей работе клинические данные по применению дулоксетина при терапии больных с хроническими болевыми синдромами позволяют рассматривать данный препарат как средство выбора у больных с ХБ в спине и болевой диабетической полиневропатией в силу его эффективности и безопасности.

Литература

1. Диагностика и лечение боли. Под ред. Дж.Х.Ван Роенн, Дж.А.Пэйс, МИПреодеф. М.: БИНОМ, 2012.
2. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004.
3. Пишеникова М.Г., Смирнова В.С., Графова В.Н. и др. Устойчивость к развитию невропатического болевого синдрома у крыс линии август и популяции вистар, обладающих разной врожденной устойчивостью к стрессовому воздействию. Рос. журн. боли. 2008; 2: 13–6.
4. Эрдес Ш.Ф., Дубинина Т.В., Галушко Е.А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике. Терапевт. арх. 2008; 5: 59–61.
5. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу. Рос. журн. боли. 2008; 3: 24–32.
6. Боль (практич. руководство для врачей). Под ред. Н.Н.Яхно, М.Л.Кукушкина. М.: РАМН, 2011.
7. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестн. РАМН. 2012; 9: 54–8.
8. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Сыровегин А.В. Результаты открытого мультицентрового исследования «МЕРИДИАН» по оценке распространенности болевых синдромов в амбулаторной практике и терапевтических предпочтений врачей. Рос. журн. боли. 2012; 3–4: 10–4.

9. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (9): 2974–84.
10. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119 (1–3): 5–15.
11. Arnold LM, Clauw DJ, Woblich MM et al. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11 (5): 237–44.
12. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1153–69.
13. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333.
14. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 535–47.
15. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 67–74.
16. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C et al. A six-month double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 2008; 1: 91–102.
17. Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract* 2010; 11 (1): 33–41.
18. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2009; 146 (3): 253–60.
19. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms/prepared by International Association for the Study of Pain, Task Force on Taxonomy. 2nd ed. Seattle: IASP Press 1994.
20. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD et al. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain* 2007; 129: 365–70.
21. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG et al. Maixner Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics* 2005; 14 (1): 135–43.
22. Edwards RR. Genetic predictors of acute and chronic pain. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8: 411–7.
23. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116 (1–2): 109–8.
24. Jetzer AK, Morel A, Magnin M, Jeanmonod D. Cross-modal plasticity in the human thalamus: evidence from intraoperative macrostimulations. *Neurosci* 2009; 164: 1867–75.
25. Lacroix-Fralich ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49: 97–121.
26. Mease PJ, Walker DJ, Alaka K. Evaluation of duloxetine for chronic pain conditions. *Pain Manage* 2011; 1 (2): 159–70.
27. Raskin J, Pritchett YL, Wang F et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6 (5): 346–56.
28. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008; 136 (3): 432–44.
29. Seifert F, Maiböfner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 515–23.
30. Skljarevski V, Desai D, Liu-Seifert H et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine* 2010; 35 (13): E578–E585.
31. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *Eur J Neurol* 2009; 16 (9): 1041–8.
32. Skljarevski V, Zhang Q, Desai D et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain* 2010; 11 (12): 1282–90.
33. Torrance N, Elliot AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality: A cohort record linkage study. *Eur J Pain* 2010; 14: 380–6.
34. Treede RD, Jensen TS, Campbell GN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes. *Neurology* 2008; 70: 3680–5.
35. Tunks ER, Weir R, Crook J. Epidemiologic Perspective on Chronic Pain Treatment. *Can J Psychiatry* 2008; 53 (4): 235–42.
36. McMahon SB, Koltzenburg M. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th Ed. Elsevier Churchill Livingstone 2005.
37. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67 (8): 1411–20.