

Penatalaksanaan nyeri sentral pasca stroke

Management of central post stroke pain

Andrianto Selohandono*, Ismail Setyopranoto**, Imam Rusdi**

*Spesialis Saraf RS Queen Latifa Yogyakarta

**Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:

*Central post stroke pain
Medication
Lamotrigine
Amitriptyline
Pregabalin*

Central post-stroke pain (CPSP) has been associated with vascular lesion in the central nervous system. CPSP may result in discomfort and may prevent patient to participate in rehabilitation program, resulting in worse functional recovery. At this time, management of CPSP is still considered as a challenge by physicians, since CPSP usually resistant to analgesic therapy and can be very painful for patients. The objective of this critical appraisal is to discuss the most recent trial of medical treatment for CPSP. We searched through literature via internet for trial between 2000 and 2011 with these keywords; central post stroke pain – treatment – medication. Only three trials were found between this timeframe. One trial involving amitriptyline, one trial with lamotrigine, and another one with pregabalin. As a whole, results indicated a limited efficacy of these three drugs in the management of CPSP. Some authors support a gradual approach for CPSP treatment, though this is still not tested and there is no strong evidence to support this approach. The current drugs for CPSP treatment still exhibit limited efficacy.

ABSTRAK

Kata kunci:

*Central post stroke pain
Obat
Lamotrigine
Amitriptyline
Pregabalin*

Central post stroke pain (CPSP) telah dikaitkan dengan lesi vaskuler di dalam sistem saraf pusat. CPSP dapat menyebabkan ketidaknyamanan dan mungkin menghalangi pasien untuk ikut berpartisipasi dalam program rehabilitasi, menyebabkan kesembuhan fungsional yang lebih buruk. Manajemen CPSP hingga saat ini masih menjadi sebuah tantangan bagi para dokter, karena CPSP biasanya resisten terhadap terapi analgesik dan bisa terasa sangat menyakitkan bagi pasien. Tujuan dari telaah kritis ini adalah untuk membahas penelitian terbaru tentang terapi obat untuk CPSP. Penulis mencari diantara pustaka melalui internet untuk penelitian yang dilakukan antara tahun 2000 dan 2011 dengan kata-kata kunci berikut ini – central post stroke pain – treatment – medication. Hanya tiga penelitian yang ditemukan dalam rentang waktu ini. Satu penelitian melibatkan amitriptyline, satu penelitian dengan lamotrigine dan satu penelitian lainnya membahas pregabalin. Secara keseluruhan, hasil yang ada mengindikasikan keterbatasan efikasi ketiga obat ini untuk manajemen CPSP. Beberapa peneliti mendukung pendekatan bertingkat untuk terapi CPSP. Meski pendekatan ini masih belum diuji dan tidak ada bukti kuat yang mendukungnya. Obat yang ada saat ini untuk terapi CPSP masih menunjukkan efikasi yang terbatas.

Correspondence

Andrianto Selohandono, email: selohandono@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

*Central post stroke pain (CPSP) adalah sebuah sindrom nyeri neuropatik yang mungkin terjadi setelah serangan stroke. Sindrom nyeri ini ditandai dengan sensasi nyeri dan abnormalitas sensorik pada bagian tubuh yang sesuai dengan wilayah otak yang mengalami kerusakan karena lesi serebrovaskular. Kemunculan *sensory loss* dan tanda hipersensitivitas dalam area yang terasa nyeri pada pasien dengan*

CPSP mungkin mengindikasikan adanya kombinasi deafferensiasi dan hipereksitabilitas neuronal.¹

Central post-stroke pain adalah nyeri yang berhubungan dengan lesi vaskuler pada sistem saraf pusat. CPSP dapat menyebabkan ketidaknyamanan dan sangat mengganggu partisipasi pasien dalam program rehabilitasi, dengan demikian dapat mengganggu kesembuhan fungsional.² CPSP terjadi pada sekitar 2 dan 6% dari pasien stroke, insidensi di Inggris adalah

antara 2000 dan 6000 kasus. Sebagian besar pasien dengan CPSP justru tampak lebih muda daripada populasi stroke umum, dan biasanya memiliki gangguan motorik yang lebih ringan, sehingga mereka bisa hidup bertahun-tahun, sehingga memunculkan angka prevalensi yang mencapai 20.000.³

Central post-stroke pain dapat menyebabkan kondisi tertekan dan dapat mengganggu program rehabilitasi sehingga memperlambat perbaikan fungsional setelah stroke. Mengenali kondisi ini, dan membedakannya dari penyebab nyeri lain pada pasien stroke, adalah sesuatu yang penting bagi para klinisi yang menangani pasien dengan keluhan seperti ini selama periode pasca stroke. Penanganan medis dan rehabilitatif yang tepat dapat meminimalkan gejala dan dampak kondisi pada pasien CPSP.⁴

Penatalaksanaan CPSP hingga kini masih menjadi tantangan, oleh karena CPSP biasanya resisten terhadap terapi analgesik dan terasa sangat menyakitkan. Sifat sindrom nyeri ini adalah *intractable* terhadap berbagai strategi manajemen dan telah dicoba dengan tingkat keberhasilan yang bervariasi. Sebagian besar terapi yang telah dilaporkan untuk CPSP didasarkan pada laporan kasus individual dan serial kasus dengan jumlah pasien sedikit. Lebih dari satu terapi yang didasarkan pengalaman bervariasi para klinisi sering kali diperlukan untuk memaksimalkan hasil terapi pada setiap pasien secara individual. Respons terhadap terapi ditunjukkan dengan penurunan intensitas nyeri, atau memendeknya durasi nyeri berintensitas tinggi dengan pasien yang memiliki intensitas nyeri yang fluktuatif. Pada beberapa kasus, perbaikan mungkin ditunjukkan dengan penurunan dalam hal berkurangnya ukuran area yang terasa nyeri.⁵

Profil waktu pada nyeri sentral menunjukkan bahwa ada sebuah keadaan dengan perkembangan lambat yang bertanggung jawab atas *onset* kondisi ini, dengan demikian, ada kemungkinan untuk merancang strategi terapi berdasarkan indikasi bahwa pasien memiliki predisposisi terhadap nyeri sentral berdasarkan simptomatologi dan/atau sifat lesi sentral. Terapi untuk nyeri sentral dimungkinkan setelah mekanisme patologi dipahami.⁶ Sejumlah terapi telah dikembangkan untuk penatalaksanaan CPSP, tetapi hingga kini masih belum jelas terapi jenis apa yang dianggap sebagai pendekatan terbaik untuk pasien CPSP.

Tujuan penulisan telaah kritis ini adalah untuk membahas penelitian-penelitian yang telah dilakukan mengenai penatalaksanaan *central post stroke pain*.

DISKUSI

Dilakukan pencarian dengan menggunakan *electronic library* terhadap literatur antara tahun 2000 sampai tahun 2011 dengan kata kunci: *central post stroke pain, treatment, medication* melalui *Pubmed*. Dari hasil pencarian berupa abstrak, peneliti kemudian mencari pelacakan makalah lengkap dari sumber jurnal yang asli.

Analisis kritis dilakukan pada artikel penelitian dengan karakteristik sebagai berikut: (1). semua penelitian yang meneliti tentang terapi farmakologis pada penderita *central post stroke pain*; (2) naskah dalam bahasa Inggris atau bahasa Indonesia dan (3) dipublikasikan antara tahun 2000-2011.

Penilaian terhadap kualitas artikel yang telah diperoleh dilakukan dengan menggunakan *Rating scale for article on therapy*. Setiap artikel dengan rancangan uji klinik randomisasi dilakukan analisis kritis menggunakan skala tersebut. Penilaian dilakukan dengan sistem skor. Setiap jawaban dari pertanyaan penilaian analisis kritis diberi skor 2 untuk jawaban bagus, nilai 1 untuk jawaban sukar atau tidak jelas, nilai 0 untuk jawaban jelek, selanjutnya dilakukan perhitungan, A untuk jumlah skor, B untuk jumlah pertanyaan yang terpakai dalam artikel dan C untuk skor maksimum, yaitu dua kali B, dan nilai skor keseluruhan dinyatakan dalam prosentase A dibagi C. Secara garis besar nilai kualitas jurnal tinggi apabila jumlah skor berkisar antara 71-83, cukup apabila skor 40-57, dan dikatakan rendah apabila skor 15-38.⁷

Setelah dilakukan penelusuran jurnal didapatkan 3 jurnal tentang terapi farmakologis pada penderita *central post stroke pain* yang dapat diakses penuh (*fulltext*) dalam rentang waktu antara tahun 2000-2011. Ketiga jurnal tersebut merupakan studi dengan rancangan uji klinik buta ganda yang dipublikasikan dalam berbagai majalah ilmiah. Ke 3 jurnal tersebut adalah:

1. Amitriptyline in the Prophylaxis of Central Poststroke Pain: Preliminary Results of 39 Patients in a Placebo-Controlled, Long-Term Study oleh Lampl *et al.*, 2002, yang dipublikasikan pada majalah *Stroke*. 2002;33:3030-3032.⁸
2. Lamotrigine for central poststroke pain: A randomized controlled trial, oleh Vestergaard *et al.*, 2001, yang dipublikasikan pada jurnal *Neurology*. 2001;56(2):184-90.⁹
3. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post stroke pain oleh Kim *et al.*, 2011, yang dipublikasikan pada majalah *Pain*. 2011;(152):1018-1023.¹⁰

Tabel 1. Hasil analisis kritis

No		lampl <i>et al.</i> (2007)	Vestergaard <i>et al.</i> (2001)	Kim <i>et al.</i> (2011)
Hasil				
1	apakah estimasi efek pengobatan diberikan?	0	1	1
2	apakah hasil merupakan kepentingan klinis?	2	2	2
3	apakah estimasi efek pengobatan cukup tepat?	0	1	1
Validitas				
4	apakah spektrum pasien ditentukan dengan baik?	2	2	2
5	apakah diagnosis penyakit ditentukan dengan baik?	2	2	2
6	apakah kriteria pasien yang betul digunakan?	2	2	2
7	apakah kriteria yang betul itu ketat?	1	2	2
Pengukuran				
8	apakah penentuan pengobatan dilakukan randomisasi?	2	2	2
9	jika ya, apakah metode randomisasi dijelaskan?	2	2	2
10	apakah semua pasien dihitung setelah randomisasi?	2	2	2
11	apakah kehilangan follow up < 10%?	2	2	2
12	apakah kelompok pengobatan sama?	2	2	2
13	apakah semua pasien dilakukan pengobatan?	0	2	0
14	apakah dilakukan blinding peneliti?	2	2	2
15	apakah penilaian outcome juga dilakukan blinding?	0	2	2
16	apakah efek samping dicatat?	2	2	2
17	jika ya, apakah dicatat frekuensi dan keparahan?	2	1	1
Analisis statistik				
18	apakah analisis statistik pada intention to treat?	0	2	0
19	jika ya, apakah analisis sensitivitas dikerjakan?	0	0	0
20	apakah tambahan faktor klinis diikutsertakan?	0	0	0
21	apakah metode statistik yang memadai digunakan?	0	1	1
22	apakah metode yang tidak biasa digunakan?	0	0	0
23	jika analisis sub-group dikerjakan, apakah dijelaskan?	0	0	0
Manfaat				
24	apakah hasil penelitian membantu untuk memilih pengobatan?	1	2	2

Semua penelitian tersebut di atas membahas dan meneliti mengenai terapi farmakologis pada penderita CPSP. Kriteria inklusi dan eksklusi penelitian 1 dan 2 mempunyai kemiripan, dimana kriteria inklusi yaitu: pasien menderita *central post stroke pain*. sedangkan kriteria eksklusi adalah: pasien mengalami nyeri yang mirip dengan *central post stroke pain*.

Pencarian literatur menemukan 3 penelitian uji klinis yang membahas tentang *treatment* pengobatan pada pasien dengan *central post stroke pain*. Satu penelitian menggunakan amitriptyline, satu penelitian menggunakan lamotrigine dan satu penelitian menggunakan pregabalin. Secara keseluruhan, hasil menunjukkan manfaat yang terbatas dari ketiga obat ini dalam penatalaksanaan CPSP.

Lampl *et al.*,⁸ melakukan penelitian *double blind* terkontrol plasebo yang menyelidiki efektivitas amitriptilin sebagai profilaksis *central post stroke pain* pada pasien dengan stroke talamus. Pasien di dalam penelitian ini mendapatkan amitriptilin secara titrasi dari 10 hingga 75 mg dalam bentuk *extended release*

atau plasebo selama periode terapi 1 tahun. Tiga puluh sembilan pasien dimasukkan ke dalam penelitian, 20 pasien masuk dalam kelompok plasebo dan 19 pasien dalam kelompok amitriptilin. Satu pasien dalam setiap kelompok dieksklusi karena pelanggaran protokol. Semua pasien menunjukkan lesi pada regio talamus ventroposterior. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 4 pasien kelompok plasebo dan 3 pasien dalam kelompok amitriptilin mengalami nyeri talamus selama periode penelitian. Hasil analisis terhadap grafik *Kaplan Meier* dengan *log rank test* memberikan nilai probabilitas 0,74 yang tidak mencapai signifikansi statistik. Pemeriksaan klinis terhadap sensibilitas somatis menunjukkan bahwa hipoestesia terhadap stimulus panas ditemukan pada 7 pasien, sedangkan hipoestesia terhadap dingin ditemukan pada 3 pasien. *Allodynia* terjadi pada 5 pasien, 3 diantaranya memiliki *allodynia* hanya terhadap stimulus mekanis, 1 pasien terhadap stimulus panas, dan 1 pasien terhadap stimulus panas dan mekanis. Median nilai nyeri menggunakan *visual analogue scale* dalam kelompok plasebo adalah sebesar 5,2 dan dalam kelompok amitriptilin 5,0. Tidak ada

perbedaan yang signifikan dalam penilaian nyeri. Efek samping yang paling sering terjadi adalah mulut kering dan *fatigue* yang dilaporkan pada awal terapi. Dari 37 pasien, 21 pasien melaporkan efek samping ringan yang tidak memerlukan perubahan dosis dan hanya 2 pasien yang menunjukkan efek samping moderat. Secara umum, pengobatan bisa ditolerir dengan baik oleh pasien. Penelitian ini menyimpulkan bahwa amitriptylin tidak efektif sebagai terapi profilaksis CPSP meskipun memang mungkin efektif untuk treatment CPSP yang telah muncul.

Penelitian Lampl *et al.*,⁸ menyelidiki amitriptyline sebagai profilaksis CPSP. Penelitian ini menyimpulkan bahwa amitriptyline tidak lebih baik daripada plasebo dalam mencegah kemunculan CPSP setelah stroke. Kelemahan penting dari penelitian ini adalah jumlah sampel yang kecil sehingga mungkin tidak memberikan gambaran yang sebenarnya.

Vestergaard *et al.*,⁹ melakukan penelitian *randomized, double blind, cross-over* terkontrol plasebo yang menyelidiki lamotrigine pada nyeri pasca stroke. Obat penelitian diberikan sebagai lamotrigine *soluble* atau tablet plasebo yang mirip dengan dosis 25 mg dan 100 mg. Periode *treatment* dilakukan selama 8 minggu setelah 1 minggu periode *baseline*. Setelah berakhirnya periode *treatment*, dilakukan periode *wash out* selama 2 minggu yang kemudian setelah itu dilakukan *cross-over*. Penelitian memasukkan 30 pasien dengan riwayat stroke klinis dengan setidaknya satu lesi mengganggu pada jalur spino-talamo-kortikal. Median skor nyeri *baseline* adalah 6. Dua puluh enam pasien berhasil menyelesaikan periode *treatment* pertama. 27 pasien masuk ke dalam periode *treatment* kedua, semuanya berhasil menyelesaikan periode *treatment* ini. Selama masa pemberian lamotrigine, median skor nyeri berkurang hingga angka '5' pada minggu terakhir dengan lamotrigine 200 mg/hari, sedangkan selama pemberian plasebo skor tetap tidak berubah pada '7'. Dua belas pasien menunjukkan respons klinis terhadap lamotrigine, diindikasikan dengan skor nyeri lamotrigine dua poin atau lebih rendah daripada nilai plasebo. Sebelas pasien tidak menunjukkan perbedaan dalam skor nyeri diantara kedua periode *treatment*; dan 3 pasien menunjukkan skor plasebo dua poin atau lebih di bawah skor lamotrigine. Hasil pemeriksaan intensitas nyeri bangkitan menunjukkan kecenderungan menuju penurunan dengan pemberian lamotrigine. Efek samping antara lamotrigine dan plasebo tidak berbeda. Tiga pasien menarik diri dari penelitian (semuanya selama pemberian lamotrigine). Alasan penarikan diri adalah ruam kulit ringan, nyeri kepala berat, dan nyeri berat. Lima pasien menunjukkan efek samping kulit

selama pemberian lamotrigine. Efek samping moderat hingga berat terjadi pada 6 pasien selama pemberian lamotrigine, dan 3 pasien selama pemberian plasebo (perbedaan tidak signifikan).

Penelitian menunjukkan bahwa lamotrigine 200 mg/hari menurunkan median skor nyeri dibandingkan dengan selama pemberian plasebo. Tidak ada efek signifikan yang ditemukan pada dosis yang lebih rendah. Penelitian ini tidak menemukan perbedaan antara lamotrigine dan plasebo dalam nyeri bangkitan yang dihasilkan dengan *brushing* dan *pinprick*, yang mungkin menunjukkan tidak memadainya dosis lamotrigine dalam penelitian ini. Peneliti menyimpulkan bahwa lamotrigine oral 200 mg per hari bisa ditolerir dengan baik dan merupakan *treatment* yang cukup efektif untuk CPSP.⁹

Keunggulan penelitian ini terletak pada rancangan penelitian yang menggunakan metode *cross over trial*. Penelitian *cross over* memiliki keuntungan dimana pengaruh variabel *confounder* menjadi berkurang karena pasien selain menjadi kasus juga berperan sebagai kontrol. Tetapi, penelitian *cross over* memiliki kelemahan dalam hal kemunculan efek 'carry over'. Masalah ini bisa diminimalisir dengan membuat sebuah periode *wash out* diantara kedua periode *treatment* untuk menghilangkan efek dari *treatment* sebelumnya. Kelemahan dari penelitian ini adalah jumlah pasien yang kemungkinan sedikit dan penilaian efektivitas yang didasarkan pada laporan dari subjek sendiri.

Kim *et al.*¹⁰ melakukan mengevaluasi efektivitas dan keamanan pregabalin dibandingkan plasebo pada pasien dengan CPSP dalam sebuah penelitian acak, *double blind, multicenter* terkontrol plasebo selama 13 minggu. Periode penelitian terdiri dari 4 fase yaitu 2 minggu *screening* dan *wash out*, 4 minggu fase penyesuaian dosis, 8 minggu fase *maintenance*, dan 1 minggu fase *taper* dengan pregabalin 150 mg/hari atau plasebo. 10 kunjungan terjadwal dilakukan, 2 pada fase *screening* dan *washout*, 4 pada fase penyesuaian, 2 pada fase *maintenance* dosis, 1 untuk fase *tapering* dan 1 pada akhir *treatment*. Pada awal fase penyesuaian, pasien mendapatkan treatment dengan pregabalin 75 mg dua kali sehari (150 mg/hari) atau plasebo selama 7 hari. Setelah 1 minggu, pasien diinstruksikan untuk menggunakan pregabalin 150 mg dua kali sehari selama 7 hari. Selama 2 minggu selanjutnya, pasien diperiksa setiap minggu untuk menentukan apakah tetap pada dosis 150 mg dua kali sehari atau ditingkatkan hingga maksimal dosis 300 mg dua kali sehari berdasarkan respons klinis dan toleransi. Pada fase *tapering*, pasien diinstruksikan untuk menggunakan pregabalin 75 mg dua kali sehari atau plasebo yang sesuai selama 7 hari.

Dari 283 pasien yang menjalani *screening*, 219 memenuhi kriteria. 110 pasien masuk dalam kelompok pregabalin dan 109 dalam kelompok plasebo. Rerata dosis pregabalin yang diterima pasien adalah 356,8 mg/hari. 9 pasien dalam kelompok pregabalin menghentikan *treatment* karena efek samping. Analisis menunjukkan perbedaan rerata dalam rerata skor nyeri mingguan antar kelompok sebesar -0,2 yang mendukung penggunaan pregabalin, tetapi perbedaan ini tidak signifikan ($p=0,578$). Pada minggu 3, 5, 6, dan 8 kelompok pregabalin menunjukkan nyeri yang secara signifikan lebih ringan, tetapi kebanyakan pasien yang mendapatkan pregabalin tidak mencapai penurunan 30 atau 50% dalam rerata skor nyeri saat *endpoint* dibandingkan *baseline*.¹⁰

Tujuh puluh persen pasien dalam kelompok pregabalin dan 60 pasien (55%) dalam kelompok plasebo mengalami efek samping. Efek samping yang paling sering adalah *dizziness*, somnolen, edema perifer, dan peningkatan berat badan. Dosis pregabalin harus dikurangi atau dihentikan sementara pada 20 pasien karena efek samping, 17 diantaranya menunjukkan efek samping yang terkait *treatment*. Efek samping serius ditemukan pada 6 pasien pregabalin dibandingkan 2 pasien dalam kelompok plasebo.¹⁰

Penelitian oleh Kim *et al.*,¹⁰ menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan dalam penurunan nyeri antara kelompok pregabalin dan plasebo, tetapi penelitian juga menemukan perbaikan dalam tidur, kecemasan dan skor *Clinical Global Impressions of Change* (CGIC) yang menunjukkan kemungkinan manfaat pregabalin dalam manajemen CPSP. Keunggulan penelitian ini adalah rancangan yang *multicenter*, jumlah sampel yang cukup banyak.

Penatalaksanaan CPSP hingga kini masih menjadi tantangan, oleh karena CPSP biasanya resisten terhadap terapi analgesik dan terasa sangat menyakitkan. Sifat sindrom nyeri ini adalah *intractable* terhadap berbagai strategi manajemen dan telah dicoba dengan tingkat keberhasilan yang bervariasi. Sebagian besar terapi yang telah dilaporkan untuk CPSP didasarkan pada laporan kasus individual dan serial kasus dengan jumlah pasien sedikit. Lebih dari satu terapi yang didasarkan pengalaman bervariasi para klinisi sering kali diperlukan untuk memaksimalkan hasil terapi pada setiap pasien secara individual. Respons terhadap terapi ditunjukkan dengan penurunan intensitas nyeri, atau memendeknya durasi nyeri berintensitas tinggi dengan pasien yang memiliki intensitas nyeri yang fluktuatif. Pada beberapa kasus, perbaikan mungkin ditunjukkan dengan penurunan dalam hal berkurangnya ukuran area yang terasa nyeri.¹¹

Hasil dari sejumlah penelitian dalam literatur menunjukkan bahwa pemilihan terapi pengobatan untuk penatalaksanaan CPSP masih terbatas. *Western Australian Therapeutic Advisory Group*¹² merekomendasikan antidepresan trisiklik sebagai pengobatan lini pertama dan lamotrigine sebagai obat lini kedua dalam terapi CPSP. Amitriptilin dan lamotrigine telah direkomendasikan sebagai obat lini pertama dan mexiletine, fluvoxamine, dan gabapentin sebagai obat lini kedua. Untuk penurunan gejala nyeri jangka pendek pada pasien CPSP yang nonresponsif terhadap pengobatan, lidocaine dan propofol telah direkomendasikan.¹³

RINGKASAN

Pemilihan terapi pengobatan untuk CPSP masih terbatas. Amitriptyline masih direkomendasikan sebagai terapi CPSP tetapi dengan efikasi yang terbatas dan tidak ada manfaat untuk pencegahan kemunculan CPSP. Pemberian lamotrigine dalam dosis rendah tidak dapat menurunkan nyeri. Pregabalin tidak efektif untuk menurunkan nyeri tetapi mungkin bisa bermanfaat dalam aspek kualitas kehidupan pasien yang lain. Pilihan terapi farmakologis mencakup antidepresan, antiepileptik, opioid, NMDA reseptor antagonis, antiaritmia, dan terapi lainnya. Beberapa peneliti mendukung pendekatan bertingkat untuk terapi pasien CPSP tetapi ini masih belum diuji dan belum ada bukti kuat dan obat yang digunakan penatalaksanaan CPSP selama ini masih menunjukkan efikasi yang terbatas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen, TS. Central Poststroke Pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8:757-768.
2. Milani F. Central Post-Stroke Pain. In: Stein J, Harvey RL, Macko RF, Winstein CJ, eds. *Stroke Recovery and Rehabilitation*. New York: Demos Medical Publishing; 2009.
3. Bowsher D. The management of central post stroke pain. *Postgrad Med.* 1995;3:598-604.
4. Jönsson AC, Lindgren I, Hallström B, Norrving B, Lindgren A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2006;77(5):590-595.
5. Kumar G, Soni CR. Central Poststroke Pain: Current evidence. *Journal of the neurological science.* 2009;284:10-17.
6. Burchiel K. *Surgical management of pain*. London: Thieme Medical Pub; 2002.
7. Dixon RA, Munro JF, Silcocks PB. *The Evidence-Based Medicine Workbook: Critical Appraisal for Clinical Problem Solving*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1997.
8. Lampl C, Yazdi K, Roper C. Amitriptyline in the Prophylaxis of central post stroke pain: Preliminary results of 39 patients in

- a placebo-controlled long-term study. *Stroke*. 2002;33:3030-3032
9. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2001;56(2):184-90.
 10. Kim JS, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain*. 2001;52(5):1018-1023.
 11. Kumar B, Kalita J, Kumar C, Misra UK. Central Poststroke Pain: A Review of Pathophysiology and Treatment. 2009;116:1645-1657.
 12. Western Australian Therapeutic Advisory Group. Guidelines for the treatment of neuropathic pain. 2007. Available from: <http://www.watag.org.au/publications.cfm#guidelines>.
 13. Frese A, Husstedt IW, Ringelstein EB, Evers S. Pharmacologic treatment of central post-stroke pain. *Clin J Pain*. 2006;22:252-60.