



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Σύγκριση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτινίνης και αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης- νορεπινεφρίνης στη διαβητική νευροπάθεια. Μια συστηματική ανασκόπηση.

Σπουδαστής:

Κωνσταντινίδης Βασίλειος, Ιατρός (Α.Μ. 105)

Επιβλέπων καθηγητής:

Σκαπινάκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2009

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περιεχόμενα.....	3
1.Εισαγωγή.....	7
1.1. Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη	7
1.2. Ορισμοί διαβητικής νευροπάθειας.....	7
1.3. Επιδημιολογία διαβητικής νευροπάθειας.....	8
1.4. Παθοφυσιολογία , παθολογοανατομία , βιοχημεία και νευροφυσιολογία διαβητικής νευροπάθειας.....	9
1.5. Κλινική εικόνα διαβητικής νευροπάθειας.....	10
1.6. Σημασία σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης στα ενδογενή κυκλώματα αναλγησίας.....	11
1.7. Οδηγίες για αντιμετώπιση της διαβητικής νευροπάθειας.....	12
1.8. Συγγένεια αντικαταθλιπτικών προς τους υποδοχείς.....	13
1.9. Στόχοι της μελέτης.....	15
2.Μεθοδολογία.....	17
2.1. Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν.....	17
2.2. Μεθοδολογία αναζήτησης.....	17
2.3. Στοιχεία δεδομένων.....	18
2.4. Ανάλυση.....	18
3.Αποτελέσματα.....	20
3.1. Αποτελέσματα αναζήτησης.....	20
3.2. Ανασκόπηση μελετών.....	21
3.2.1. Αμιτριπτυλίνη.....	21
3.2.1.1. Turkington , 1980.....	21
3.2.1.2. Max et al. 1987.....	23
3.2.1.3. Max et al. 1992.....	24
3.2.1.4. Vrethem et al. 1997.....	25
3.2.1.5. Pfizer 2007.....	26

3.2.2. Ιμιπραμίνη.....	28
3.2.2.1. Turkington.....	28
3.2.2.2. Kvinesdal et al. 1984.....	28
3.2.2.3. Sindrup et al. 1989.....	29
3.2.2.4. Sindrup et al. 1990.....	30
3.2.2.5. Sindrup et al. 1992.....	31
3.2.3. Δεσιπραμίνη.....	32
3.2.3.1. Sindrup et al. 1990.....	32
3.2.3.2. Max et al. 1990.....	33
3.2.3.3. Max et al. 1992.....	35
3.2.4. Κλομιπραμίνη.....	35
3.2.4.1 Sindrup et al. 1990.....	35
3.2.5. Νοτριπτυλίνη.....	35
3.2.5.1. Gomez-Perez et al. 1985.....	35
3.2.6. Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης.....	36
3.2.6.1. Sindrup et al. 1990.....	36
3.2.6.2. Max et al. 1992.....	36
3.2.6.3. Sindrup et al. 1992.....	37
3.2.7. Δουλοξετίνη.....	38
3.2.7.1. Goldstein et al. 2005.....	38
3.2.7.2. Raskin et al. 2005.....	40
3.2.7.3. Wernicke et al. 2006.....	41
3.2.8. Βενλαφαζίνη.....	43
3.2.8.1. Rowbotham et al. 2004.....	43
3.2.8.2. Karidoglu et al. 2008.....	44
3.3. Υπολογισμός NNT και NNH.....	45
3.3.1. NNT και NNH μελετών.....	45
3.3.1.1. Αμιτριπτυλίνη.....	45
3.3.1.2. Ιμιπραμίνη.....	45

3.3.1.3. Δεσιπραμίνη.....	46
3.3.1.4. Κλομιπραμίνη.....	46
3.3.1.5. Νοτριπτυλίνη.....	46
3.3.1.6. Σιταλοπράμη.....	47
3.3.1.7. Φλουοξετίνη.....	47
3.3.1.8. Παροξετίνη.....	47
3.3.1.9. Δουλοξετίνη.....	48
3.3.1.10. Βενλαφαζίνη.....	48
3.3.2. NNT και NNH φαρμάκων.....	48
3.3.2.1. NNT.....	49
3.3.2.2. NNH βάσει συνολικών αποσύρσεων.....	49
3.3.2.3. NNH βάσει αποσύρσεων λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών..	49
3.3.2.4. NNH βάσει ανεπιθύμητων συμβάντων.....	49
3.3.2.5 NNT και NNH ανάλογα με την δοσολογία φαρμάκου.....	50
3.3.2.5.1. Αμιτριπτυλίνη.....	50
3.3.2.5.2. Δουλοξετίνη.....	50
3.3.2.5.3. Βενλαφαζίνη.....	50
3.3.3. NNT και NNH των SSRI's και SNRI's συνολικά.....	50
4. Συζήτηση.....	52
5. Βιβλιογραφία.....	58
6. Παραρτήματα.....	63
6.1. Παράρτημα 1 – σχήματα.....	63
6.1.1. Σχήμα1.....	63
6.2. Παράρτημα 2 - πίνακες.....	64
6.2.1. Πίνακας 1.....	64
6.2.2. Πίνακας 2.....	65
6.2.3. Πίνακας 3.....	66
6.2.4. Πίνακας 4.....	67
6.2.5. Πίνακας 5.....	68

6.2.6. Πίνακας 6.....	69
6.2.7. Πίνακας 7.....	70
6.2.8. Πίνακας 8.....	71
6.2.9. Πίνακας 9.....	72
6.2.10. Πίνακας 10.....	73
6.2.11. Πίνακας 11.....	74
6.2.12. Πίνακας 12.....	75
6.2.13. Πίνακας 13.....	76

1. Εισαγωγή

6.1. Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα από τα συνηθέστερα μεταβολικά νοσήματα στον άνθρωπο. Το 1995 υπολογιζόταν ότι περίπου 120 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως ήταν διαβητικοί. Ο αριθμός αυτός είχε υπολογιστεί ότι θα έφτανε τα 150 εκατομμύρια το 2000 και τα 220 εκατομμύρια το 2010 ⁽¹⁾. Σύμφωνα με άλλη μελέτη οι σακχαροδιαβητικοί υπολογίζονταν σε 170 εκατομμύρια το 2000 και σε 366 εκατομμύρια το 2030 (εκ των οποίων οι 80 εκατομμύρια στην Ινδία, οι 43 εκατομμύρια στην Κίνα και οι 30 εκατομμύρια στις Η.Π.Α.), μία αύξηση της τάξης του 120% σε 30 χρόνια, με τη μεγαλύτερη από αυτήν την αύξηση να σημειώνεται στα αστικά κέντρα και στις ηλικίες άνω των 65 ετών. Η αύξηση αυτή αποδίδεται κυρίως στην αύξηση της μέσης επιβίωσης, στην αλλαγή της διατροφής και κυρίως στην καθιέρωση του καθιστικού τρόπου ζωής ⁽²⁾. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι οι διαβητικοί θα αυξάνονταν από 480 χιλιάδες το 1995 σε 580 χιλιάδες το 2010 με την επίπτωση να ανέρχεται σε 6,2 νέα περιστατικά ανά 100.000 ανθρώπων ανά έτος ⁽¹⁾.

6.2. Ορισμοί διαβητικής νευροπάθειας

Η διαβητική νευροπάθεια αποτελεί μια από τις συνηθέστερες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Αποτελεί μορφή νευροπαθητικού πόνου. Σύμφωνα με την IASP ως νευροπαθητικός ορίζεται ο πόνος που έχει ως αφετηρία ή προκαλείται από πρωταρχική βλάβη ή δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος ⁽³⁾. Η διαβητική νευροπάθεια με την σειρά της ορίζεται ως η παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων περιφερικής δυσλειτουργίας νευρών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μετά τον αποκλεισμό όλων των άλλων αιτιών που προκαλούν περιφερική νευροπάθεια ⁽⁴⁾. Σύμφωνα με έτερο ορισμό, της συνάντησης ομοφωνίας του San Antonio, ως διαβητική νευροπάθεια ορίζεται περιγραφικός όρος που εννοεί μια κλινικά εμφανή ή υποκλινική διαταραχή που συμβαίνει στο πλαίσιο σακχαρώδους διαβήτη εν τη απουσία άλλων αιτιών περιφερικής νευροπάθειας. Η νευροπαθητική αυτή διαταραχή

μπορεί να περιλαμβάνει εκδηλώσεις από το σωματικό ή/και το αυτόνομο τμήμα του περιφερικού νευρικού συστήματος ⁽⁵⁾.

6.3. Επιδημιολογία διαβητικής νευροπάθειας

Η συχνότητα εμφάνισης διαβητικής νευροπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη διαφέρει σημαντικά μεταξύ των μελετών. Βασική αιτία για αυτό αποτελεί η απουσία κοινά αποδεκτού ορισμού της διαβητικής νευροπάθειας και απλά εφαρμόσιμων κριτηρίων διάγνωσής της , καθώς και το γεγονός ότι διαδράμει ασυμπτωματική στα πρώτα στάδιά της. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι η συχνότητά της κυμαίνεται από 7,5 έως 50% στους διαβητικούς . Στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες η συχνότητά της είναι περίπου 25% , στις Η.Π.Α. περίπου 50% και στην Ελλάδα κυμαίνεται από 15,7% έως 32,2% ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή ⁽¹⁾.

Ο Galer μελέτησε αναδρομικά 105 ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια και παρατήρησε ότι τα πρώτα συμπτώματα νευροπάθειας εμφανίζονταν περίπου 4 έτη και ο πόνος περίπου 7 έτη μετά την διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας. Η μέση ένταση του πόνου ήταν περίπου 6 στην δεκαβάθμια οπτική αναλογική κλίμακα , ενώ το 70% των διαβητικών παρουσίαζε επιδείνωση της νευροπάθειας με την πάροδο του χρόνου ⁽⁶⁾ .

Ο Partanen με την σειρά του συνέκρινε νεοδιαγνωσθέντες μη ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς με ομάδα ελέγχου για 10 έτη και παρατήρησε ότι βέβαιη ή πιθανή πολυνευροπάθεια αναπτύχθηκε στο 42% των διαβητικών. Το 20% των διαβητικών ανέπτυξε πόνο , το 35% παραισθησίες , το 45% είχε απουσία αχίλλειου αντανακλαστικού και το 25% ανέπτυξε απώλεια παλλαισθησίας. Η ηλικία κατά την διάγνωση , το κάπνισμα ή η κατανάλωση αλκοόλ δεν αποτέλεσαν προγνωστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη πολυνευροπάθειας. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν νευροπάθεια είχαν υψηλότερες τιμές μεταγευματικού σακχάρου και χαμηλότερες τιμές ινσουλίνης . Συνεπώς αναδεικνύεται η σημασία του αυστηρού ελέγχου του σακχάρου ως μέσου προφύλαξης έναντι της ανάπτυξης νευροπάθειας. Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το γεγονός ότι οι ταχύτητες αγωγής σημείωσαν μικρότερη μείωση από το εύρος αισθητικής ή κινητικής αντίδρασης , που υποστηρίζει την άποψη ότι σημαντικότερη στην παθοφυσιολογία της νευροπάθειας είναι η αξονική εκφύλιση παρά η απομυελίνωση ⁽⁷⁾ .

6.4. Παθοφυσιολογία , παθολογοανατομία , βιοχημεία και νευροφυσιολογία διαβητικής νευροπάθειας

Οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην έναρξη και προοδευτική επιδείνωση της περιφερικής νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς δεν είναι απολύτως εξακριβωμένοι. Έμμεσες πληροφορίες μας παρέχουν στοιχεία της φυσικής ιστορίας της νόσου καθώς και παθολογοανατομικές , βιοχημικές και νευροφυσιολογικές μελέτες.

Σύμφωνα με τον Yagihashi et al. , τα τελικά παθολογοανατομικά ευρήματα είναι η μη αναστρέψιμη εκφύλιση των νευρικών ινών και η απώλεια ινών. Βασικό σημείο βλάβης είναι το περιφερικό νεύρο , με την απομυελίνωση , την αξονική εκφύλιση εμμύελων και αμύελων νευρικών ινών καθώς και διαταραχές της μικροκυκλοφορίας να προεξάρχουν. Η νόσος φαίνεται να μην επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Ταυτόχρονα εμφανείς είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης και η υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων καθώς και η ύπαρξη μικροθρόμβων στα μικρά ενδονευρικά αγγεία και διαταραχής της συμπαθητικής νεύρωσης των vasa neurogum , στοιχεία που συνηγορούν υπέρ της σημασίας της ισχαιμίας ως παράγοντα που συμβάλλει στην ανάπτυξη της νευροπάθειας ⁽⁸⁾ .

Σύμφωνα με τον Colcutt σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η συγκέντρωση λιποσωμάτων στα κύτταρα Schwann , η απόπτωσή τους και η καταστροφή μυελίνης που οδηγούν τελικά σε απομυελίνωση. Εμφανής είναι και η αξονική εκφύλιση , ενώ παρατηρείται και μικροαγγειοπάθεια με υπερπλασία και υπερτροφία ενδοθηλιακών κυττάρων ενδονευρικών αιμοφόρων αγγείων ⁽⁹⁾ .

Σε βιοχημικό επίπεδο σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει ο μεταβολισμός της γλυκόζης μέσω της οδού των πολυολών. Συγκεκριμένα σε υπεργλυκαιμία εμφανίζεται αυξημένη μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη μέσω της οδού των πολυολών , η οποία οδηγεί με μηχανισμό ώσμωσης σε έξοδο μυοϊνοσιτόλης και ταυρίνης από τα κύτταρα , με επακόλουθο την εκφύλιση νεύρων. Η μείωση της ενδοκυττάριας μυοϊνοσιτόλης μπορεί να αποδοθεί και σε πιθανό ανταγωνισμό γλυκόζης – μυοϊνοσιτόλης στο επίπεδο της εισόδου τους στο κύτταρο. Η μείωση της ενδοκυττάριας μυοϊνοσιτόλης οδηγεί ταυτόχρονα και σε διαταραχή παραγωγής ενέργειας στα κύτταρα.

Άλλοι μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη νευροπάθειας είναι οι διαταραχές της πρωτεϊνικής κινάσης C και διακυτταρική διακυκλοφορία, καθώς και η δημιουργία ελεύθερων ριζών λόγω της κατανάλωσης NAD και της αύξησης του λόγου NADH / NAD που οδηγεί τελικά σε ιστική υποξία.

Τέλος σημαντικό ρόλο φαίνεται να κατέχει η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση κυρίως της λυσίνης και της βαλίνης σε δομικές πρωτεΐνες. Συχνότερα προσβάλλονται η μυελίνη, τουμπουλίνη, το περινευρικό κολλαγόνο και η βασική μεμβράνη των αγγείων, που οδηγούν σε ευαισθησία της μυελίνης σε τραυματισμούς και βλαπτικές επιδράσεις του περιβάλλοντος, με συνέπεια απομυελίνωση και διαταραχές στην αξονοπλασματική μεταφορά κυτταροσκελετικών στοιχείων⁽⁸⁾.

Νευροφυσιολογικά παρατηρείται άμεσα καθυστέρηση στις ταχύτητες αγωγής, η οποία είναι αναστρέψιμη με καλό γλυκαιμικό έλεγχο⁽⁸⁾.

6.5. Κλινική εικόνα διαβητικής νευροπάθειας

Η χαρακτηριστική κλινική συμπτωματολογία της διαβητικής νευροπάθειας συνίσταται σε βύθιο πόνο κατά τα κάτω άκρα συνήθως, ο οποίος μπορεί να γίνεται αιφνίδιος, οξύς, διαξιφιστικός ή και να λαμβάνει χαρακτήρα ηλεκτρικής εκκένωσης των κάτω άκρων. Χαρακτηριστική είναι η επιδείνωση όλων των συμπτωμάτων κατά τις νυκτερινές ώρες. Ταυτόχρονα πολλοί ασθενείς περιγράφουν μόνιμο δυσάρεστο αίσθημα καύσου και έντονη υπεραισθησία⁽¹⁰⁾. Δυσαισθησία, παραισθησία, αλλοδυνία, καύσος, νυγμοί, αίσθημα ηλεκτρικής εκκένωσης καθώς και μυϊκή αδυναμία με κράμπες περιγράφονται ως βασικά συμπτώματα και από τον Dejgaard et al⁽¹¹⁾.

Συνυπάρχει συνήθως απώλεια αισθητικότητας με κατανομή κάλτσας, απουσία των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών (συνηθέστερα του αχιλλείου και σπανιότερα του επιγονάτιου), καθώς και διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα (θερμό-ξηρό δέρμα, κάλοι πελμάτων σε σημεία πίεσης)⁽¹⁰⁾. Η απώλεια της αισθητικότητας μπορεί να αφορά την πίεση, το άλγος, το θερμό – ψυχρό καθώς και τις δονήσεις. Συχνές είναι επίσης οι τροφικές αλλοιώσεις των κάτω άκρων με ξηροδερμία, ψυχρά κάτω άκρα και διάταση φλεβών κάτω άκρων⁽¹²⁾.

Παρ'όλα αυτά η τυπική αυτή συμπτωματολογία δεν φαίνεται να είναι πάντα επαρκής για την διάκριση νευροπαθητικού και μη-νευροπαθητικού πόνου. Ο Rasmussen συνέκρινε ασθενείς με βέβαιο, πιθανό και απίθανο νευροπαθητικό πόνο και βρήκε ελάχιστες μόνο διαφορές στην ποιότητα και ένταση του πόνου μεταξύ των 3 ομάδων. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με απίθανο νευροπαθητικό πόνο περιέγραφαν συχνότερα τον πόνο τους ως συσφιγτικό ή παλλόμενο, ενώ αυτοί με βέβαιο νευροπαθητικό πόνο τον περιέγραφαν συχνότερα ως καυσαλγία. Καμία άλλη περιγραφή πόνου δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων⁽¹³⁾.

Συμπερασματικά, παρά την ποικίλη συμπτωματολογία της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας, το σύμπτωμα που συνηθέστερα επηρεάζει την καθημερινότητα των διαβητικών ασθενών και επιδεινώνει την λειτουργικότητά τους, αλλά συχνά και το δυσκολότερα αντιμετωπίσιμο, είναι ο πόνος.

6.6. Σημασία σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης στα ενδογενή κυκλώματα αναλγησίας

Τόσο η σεροτονίνη όσο και η νορεπινεφρίνη παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναλγησία στον άνθρωπο.

Ο μέγας πυρήνας της ραφής θεωρείται η βασική πηγή σεροτονίνης του νωτιαίου μυελού⁽¹⁴⁾, μέσω του οπισθίου τμήματος του πλάγιου δεματίου. Έχει βρεθεί ότι ηλεκτρική διέγερση του μεγάλου πυρήνα της ραφής προκαλεί αναλγησία⁽¹⁵⁾. Επίσης αποστέρηση σεροτονίνης από τους πυρήνες της ραφής στον προμήκη, είτε με αναστολείς σύνθεσης της σεροτονίνης, είτε με αναστολείς απελευθέρωσής της, προκαλεί διακοπή της αναλγησίας που προκαλείται με ηλεκτρική διέγερση του μέγα πυρήνα της ραφής^(16, 17). Η καταστροφή του μεγάλου πυρήνα της ραφής αναστέλλει επίσης την επαγόμενη από τα οπιοειδή αναλγησία⁽¹⁸⁾.

Φαίνεται ότι υπάρχει ενδογενές κύκλωμα αναλγησίας, το οποίο ξεκινά από τον μέγα πυρήνα της ραφής και καταλήγει μέσω του οπισθίου τμήματος του πλάγιου δεματίου του νωτιαίου μυελού στα οπίσθια κέρατά του. Οι νευρώνες αυτοί είναι σεροτονινεργικοί και φαίνεται να καταλήγουν σε ενδιάμεσους νευρώνες που εκκρίνουν εγκεφαλίνη και αναστέλλουν τελικά προσαγωγές οδούς που σχετίζονται με την αίσθηση του άλγους⁽¹⁹⁾.

Επίσης έχει βρεθεί ότι οι προβολές των νοραδρενεργικών νευρώνων , από την ομάδα των κατεχολαμινικών κυττάρων A5 , στον νωτιαίο μυελό στον αουραίο, επηρεάζουν τα καρδιαγγειακά αντανακλαστικά και την αντίληψη του πόνου σε νωτιαίο επίπεδο . Οι νευρώνες αυτοί φαίνεται να προβάλλουν ομόπλευρα μέσω του οπίσθιου τμήματος του πλάγιου δερματίου σε αυχενικά , θωρακικά και οσφυϊκά τμήματα , επηρεάζοντας την αίσθηση του άλγους ⁽²⁰⁾ .

6.7. Οδηγίες για αντιμετώπιση της διαβητικής νευροπάθειας

Τα μόνα φάρμακα τα οποία έχουν επίσημη έγκριση από το US Food and Drug Administration (FDA) για χρήση στην επώδυνη περιφερική διαβητική νευροπάθεια είναι η δουλοξετίνη και η πρεγκαμπαλίνη. Παρ'όλα αυτά πολλά άλλα φάρμακα έχουν δοκιμαστεί σε μελέτες αλλά και εμπειρικά στην καθημερινή κλινική πράξη . Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα είναι τα αντικαταθλιπτικά και τα αντιεπιληπτικά.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της European Federation of Neurological Societies , φάρμακα πρώτης γραμμής θεωρούνται τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά , η πρεγκαμπαλίνη και η γκαμπαπεντίνη. Φάρμακα δεύτερης γραμμής θεωρούνται η δουλοξετίνη και η βενλαφαξίνη , τρίτης γραμμής τα οπιοειδή και η λαμοτριγίνη και τέταρτης γραμμής η καψαΐσίνη , η μεξιλετίνη , η οξκαρβαζεπίνη , οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI's), η τοπιραμάτη , η μεμαντίνη , η μιανσερίνη και η τοπική κλονιδίνη ⁽²¹⁾ .

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Mayo Clinic, φάρμακα πρώτης γραμμής θεωρούνται η δουλοξετίνη , η πρεγκαμπαλίνη , τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και η οξυκωδώνη και δεύτερης γραμμής η γκαμπαπεντίνη , η βενλαφαξίνη , η καρβαμαζεπίνη , η λαμοτριγίνη και η τραμαδόλη. Τρίτης γραμμής φάρμακα θεωρούνται η τοπική καψαΐσίνη και λιδοκαΐνη , καθώς και η παροξετίνη , η σιταλοπράμη , η φαινυτοΐνη , η τοπιραμάτη και η βουπροπιόνη ⁽²²⁾ .

Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι τα αντικαταθλιπτικά , μαζί με τα αντιεπιληπτικά , αποτελούν τα φάρμακα πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της επώδυνης περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας.

6.8. Συγγένεια αντικαταθλιπτικών προς τους υποδοχείς

Ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών μελετών.

Φαίνεται ότι η αναλγητική τους δράση επιτυγχάνεται μέσω αναστολής επαναπρόσληψης σεροτονίνης στις νωτιαίες απολήξεις του ενδογενούς συστήματος αναλγησίας που διαμεσολαβείται από οπιοειδή, γεγονός που αποδείχθηκε με πειράματα σε αρουραίους στους οποίους έγινε ενδορραχιαία έγχυση αμιτριπυλίνης μετά από συστηματική χορήγηση μορφίνης ⁽²³⁾.

Οι Sarecdote et al. βρήκαν ότι η κλομιπραμίνη και η αμιτριπυλίνη αυξάνουν τον ουδό του πόνου στους αρουραίους, ενώ ενισχύουν και την αναλγητική δράση της μορφίνης, οδηγώντας σε αύξηση της β-ενδορφίνης στον υποθάλαμο. Τα παραπάνω αποτελέσματα υπογραμμίζουν την σημασία τόσο του σεροτονινεργικού όσο και του οπιοειδικού συστήματος στην επαγόμενη από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά αναλγησία, ενώ συμβαδίζουν με υπερνωτιαίο επίπεδο δράσης. Η νοτριπυλίνη δεν επηρέασε τον ουδό του πόνου, ούτε προκάλεσε αύξηση της β-ενδορφίνης στην παραπάνω μελέτη ⁽²⁴⁾.

Ενδείξεις για άμεση δράση των αντικαταθλιπτικών σε υποδοχείς οπιοειδών προκύπτουν από την μελέτη των Biegon et al. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι *in vitro* η αμιτριπυλίνη, νοτριπυλίνη και ιμιπραμίνη απομάκρυναν πλήρως την δέσμευση της ναλοξόνης από τους υποδοχείς της, ενώ μικρότερη δράση επέδειξαν η φλουοξετίνη και η μιανσερίνη. Παράλληλα *in vivo* σε αρουραίους ο ουδός του πόνου αυξήθηκε μετά συστηματική χορήγηση αμιτριπυλίνης ή δεσιπραμίνης, δράση που αναστράφηκε μετά χορήγηση ναλοξόνης. Συνεπώς *in vitro* και *in vivo* στοιχεία συνηγορούν για άμεση δράση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών σε υποδοχείς οπιοειδών ⁽²⁵⁾.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα, οι Spiegel et al. δεν βρήκαν άμεση δράση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών επί των υποδοχέων οπιοειδών, ενώ η δράση τους δεν επηρεάστηκε από την χορήγηση ναλοξόνης. Φάνηκε όμως ότι η αμιτριπυλίνη, η νοτριπυλίνη και σε μικρότερο βαθμό η δεσιπραμίνη δρουν αναλγητικά σε ινδικά χοιρίδια. Η αναλγητική τους δράση είναι μικρότερη της μορφίνης αλλά 30-70 φορές μεγαλύτερη της ασπιρίνης. Επίσης δεν δρουν επί

απουσίας μονοαμινών (μετά χορήγηση ρεζεργίνης) , ενώ η ενδοκοιλιακή χορήγησή τους ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερη της συστηματικής τους χορήγησης , υποστηρίζοντας την κεντρική τους δράση ⁽²⁶⁾ .

Οι Schreiber et al. βρήκαν ότι η βενλαφαξίνη ασκεί την αναλγητική δράση της όχι μόνο μέσω α2 αδρενεργικών υποδοχέων αλλά και μέσω δράσης στους κ1 , κ3 και δ υποδοχείς οπιοειδών ,ενώ πρακτικά δεν αλληλεπιδρά με τους α1 αδρενεργικούς ή τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς ⁽²⁷⁾ .

Η σχετική συγγένεια των αντικαταθλιπτικών προς τους διάφορους υποδοχείς έχει μεγάλη σημασία για την κατανόηση του μηχανισμού δράσης τους αλλά και για την κατανόηση της λειτουργίας του ενδογενούς συστήματος αναλγησίας σε επίπεδο νευρομεταβιβαστών.

Οι Bolden et al. μελέτησαν την συγγένεια αυτή in vitro σε παρασκευάσματα εγκεφάλων αρουραίων . Σύμφωνα με τη μελέτη τους οι πιο ισχυροί αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης είναι κατά σειρά η δεσιπραμίνη , η νορτριπυλίνη , η αμιτριπυλίνη και η μιπραμίνη. Οι πιο ισχυροί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης είναι κατά σειρά η παροξετίνη , η σερτραλίνη και η φλουοξετίνη. Κανένα από τα προς μελέτη αντικαταθλιπτικά δεν ήταν ισχυρός αναστολέας επαναπρόσληψης ντοπαμίνης με την εξαίρεση της σερτραλίνης που ήταν ασθενής μόνο αναστολέας.

Βάσει της σχετικής τους συγγένειας προς τους υποδοχείς σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης , τα αντικαταθλιπτικά συμβατικά κατανεμήθηκαν σε 3 κατηγορίες : στους καθ'υπεροχήν αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης , με κύριους εκπρόσωπους την δεσιπραμίνη και την νορτριπυλίνη , στους καθ'υπεροχήν αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης με κύριους εκπρόσωπους την παροξετίνη , σερτραλίνη και φλουοξετίνη και τέλος τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης. Στην τελευταία αυτή κατηγορία ανήκουν η αμιτριπυλίνη , η μιπραμίνη και η βενλαφαξίνη ⁽²⁸⁾ .

Οι Hall et al. μελέτησαν επίσης την σχετική συγγένεια αντικαταθλιπτικών με διάφορους υποδοχείς in vitro σε παρασκευάσματα εγκεφάλων αρουραίων . Οι ισχυρότεροι αναστολείς των α-αδρενεργικών υποδοχέων ήταν κατά σειρά η αμιτριπυλίνη , η κλομιπραμίνη , η μιανσερίνη , η νορτριπυλίνη , η μιπραμίνη και η

μαπροτιλίνη . Κανένα από τα αντικαταθλιπτικά δεν είχε σημαντική δράση στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς . Μεγαλύτερη συγγένεια με τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς είχαν κατά σειρά η μιανσερίνη , η αμιτριπτυλίνη , η νορτριπτυλίνη , η κλομιπραμίνη και η ιμιπραμίνη . Μόνο η κλομιπραμίνη είχε μικρή συγγένεια με τους υποδοχείς ντοπαμίνης , ενώ την μεγαλύτερη συγγένεια με τους ισταμινικούς υποδοχείς είχαν κατά σειρά η αμιτριπτυλίνη με την μιανσερίνη , η μαπροτιλίνη , η ιμιπραμίνη , η νορτριπτυλίνη και η κλομιπραμίνη . Τέλος ως προς τους μουσκαρινικούς υποδοχείς μεγαλύτερη συγγένεια είχαν η αμιτριπτυλίνη , νορτριπτυλίνη , ιμιπραμίνη , κλομιπραμίνη , μιανσερίνη , μαπροτιλίνη και η δεσιπραμίνη . Κανένα αντικαταθλιπτικό δεν είχε πρακτικά δράση στους υποδοχείς οπιοειδών, βενζοδιαζεπινών ή GABA⁽²⁹⁾ .

Οι Harvey et al. απέδειξαν ότι η βενλαφαξίνη αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης σε μικρές δόσεις ενώ σε υψηλές δόσεις αναστέλλει τόσο την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης όσο και της σεροτονίνης in vivo με μελέτη της συγκέντρωσής της σε αιμοπετάλια ανθρώπων (σύγκριση 75 με 375 mg)⁽³⁰⁾ .

Οι Bymaster et al. μελέτησαν επίσης το θέμα της συγγένειας των αντικαταθλιπτικών με τους διάφορους υποδοχείς. Κατέληξαν ότι η δουλοξετίνη προσδένεται στους υποδοχείς σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης πολύ ισχυρότερα τόσο in vivo (100 και 330 φορές) όσο και in vitro (17 και 34 φορές) σε σχέση με την βενλαφαξίνη αντίστοιχα. Κανένα από τα 2 αυτά νεότερα αντικαταθλιπτικά δεν εμφάνισε σημαντική συγγένεια με κάποιον άλλο τύπο υποδοχέα⁽³¹⁾ .

Επίσης παρατηρήθηκε ότι ενώ η αμιτριπτυλίνη και η ιμιπραμίνη , δύο κλασικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, δρουν in vitro ως SNRI's , αναστέλλοντας εξίσου τόσο την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης όσο και της νορεπινεφρίνης , in vivo φαίνεται να μεταβολίζονται σε δευτερογενείς αμίνες οι οποίες είναι ισχυροί και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης μόνο⁽³²⁾ .

6.9. Στόχοι της μελέτης

Στόχος της μελέτης ήταν η ανασκόπηση όλων των μελετών που αφορούσαν την χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI's) ή αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νορεπινεφρίνης (SNRI's) στην περιφερική διαβητική νευροπάθεια. Από τις μελέτες αυτές θα γινόταν έμμεση

σύγκριση των SSRI's και SNRI's όσον αφορά την αποτελεσματικότητα αλλά και την ασφάλειά τους στην διαβητική νευροπάθεια , με στόχο την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων για την θέση τους στην καθημερινή κλινική πρακτική. Τέλος , στόχος της μελέτης ήταν η σύγκριση των SSRI's και των SNRI's ως κατηγορίες φαρμάκων στην διαβητική νευροπάθεια , καθώς πιθανές διαφορές στην αποτελεσματικότητά τους θα μπορούσαν να δώσουν χρήσιμες έμμεσες πληροφορίες για τον μηχανισμό δράσης τους ως αναλγητικά αλλά και για την σημασία της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης στα ενδογενή κυκλώματα αναλγησίας.

2. Μεθοδολογία

2.1. Μελέτες που συμπεριλήφθηκαν

Τα κριτήρια που έπρεπε να πληρούν οι μελέτες για την ένταξή τους στην συστηματική αυτή ανασκόπηση είναι τα ακόλουθα:

1. Μελέτες που αφορούσαν την χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI's) ή αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης – νορεπινεφρίνης (SNRI's) στην διαβητική νευροπάθεια.
2. Τυχαιοποιημένες – ελεγχόμενες μελέτες (με placebo ή active controlled εάν και τα δύο προς σύγκριση φάρμακα ήταν SSRI's ή SNRI's).
3. Μελέτες που έχουν δημοσιευθεί.
4. Μελέτες στην Αγγλική γλώσσα.
5. Μελέτες με τουλάχιστον 10 ασθενείς.
6. Μελέτες που αφορούσαν περιφερική διαβητική νευροπάθεια αποκλειστικά. Εάν μια μελέτη αφορούσε νευροπαθητικό πόνο γενικά , αλλά περιελάμβανε και δεδομένα για ΠΔΝ , τα στοιχεία αυτά συμπεριλαμβάνονταν.
7. Μελέτες που αφορούσαν αποκλειστικά την από του στόματος χορήγηση φαρμάκων. Οποιαδήποτε άλλη οδός χορήγησης (ενδομυϊκά , ενδοφλέβια , τοπικά κτλ.) δεν συμπεριλήφθηκε.
8. Μονοθεραπεία με φάρμακο. Μελέτες που αφορούσαν ταυτόχρονη λήψη περισσότερων του ενός αναλγητικών αποκλείστηκαν (με την εξαίρεση της παρακεταμόλης λαμβανόμενης κατ' επίκληση επί έντονου άλγους και της ασπιρίνης ως θεραπείας προφύλαξης σε αρτηριοσκληρωτική νόσο).

2.2. Μεθοδολογία αναζήτησης

Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε στο Medline και στο Cochrane Central Registry of Controlled Trials του Cochrane Library τον Μάρτιο του 2009. Ο MeSH όρος “diabetic neuropathies” και η λέξη κειμένου “diabetic neuropathy” χρησιμοποιήθηκαν σε συνδυασμό με τον MeSH όρο κάθε SSRI and SNRI ξεχωριστά. Στην βάση δεδομένων του Medline η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με και χωρίς την χρήση του ορίου “Randomized Controlled Trial”. Επιπρόσθετα ελέγχθηκαν οι αναφορές όλων των άρθρων καθώς και σχετικών συστηματικών ανασκοπήσεων και μεταanalύσεων για την εξεύρεση και άλλων σχετικών άρθρων.

2.3. Στοιχεία δεδομένων

Τα ακόλουθα στοιχεία δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν από τις μελέτες, όπου αυτά ήταν διαθέσιμα:

1. Τίτλος μελέτης, έτος μελέτης, σχεδιασμός μελέτης, φάρμακο προς μελέτη, δοσολογία φαρμάκου και δοσολογικό σχήμα φαρμάκου.
2. Συνολικός αριθμός ασθενών της μελέτης, αριθμός ασθενών ανά σκέλος μελέτης.
3. Συνεχές μέτρο αποτελέσματος, τιμή συνεχούς μέτρου αποτελέσματος στην έναρξη (baseline), τιμή συνεχούς μέτρου αποτελέσματος στο τέλος (endpoint).
4. Δυαδικό μέτρο αποτελέσματος, ορισμός βελτίωσης βάσει του δυαδικού μέτρου αποτελέσματος, τιμή δυαδικού μέτρου αποτελέσματος στο τέλος (endpoint).
5. Συνολικός αριθμός αποσύρσεων από την μελέτη, αριθμός αποσύρσεων λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος, συνολικός αριθμός ανεπιθύμητων συμβάντων.

2.4. Ανάλυση

Το Number Needed to Treat (NNT) και το Number Needed to Harm (NNH) βασισμένο στις συνολικές αποσύρσεις, στις αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων και στα συνολικά ανεπιθύμητα συμβάντα ($NNH_{\text{ΑΠ}}$, $NNH_{\text{ΑΑ}}$ και $NNH_{\text{ΑΣ}}$ αντίστοιχα) υπολογίστηκαν για κάθε σκέλος μελέτης, μελέτη, δοσολογία φαρμάκου, φάρμακο συνολικά καθώς και για τα SSRI's και SNRI's ως ομάδες φαρμάκων, όπου αυτό ήταν εφικτό.

Το NNT υπολογίζεται ως το “αντίστροφο της διαφοράς του απόλυτου κινδύνου”. Ως απόλυτος κίνδυνος ορίζεται “ η διαφορά των πιθανοτήτων μεταξύ των ομάδων ελέγχου και των ομάδων παρέμβασης” ⁽³³⁾ . Πρόκειται για ένα απλό ,πρακτικό , κλινικά προσανατολισμένο μέτρο της αποτελεσματικότητας μιας παρέμβασης .Αντιστοιχεί στον αριθμό των ασθενών που πρέπει να υποβληθούν σε μια θεραπευτική παρέμβαση ούτως ώστε να βελτιωθεί ένας κατά 50%.Συνεπώς όσο μικρότερο είναι το NNT τόσο πιο αποτελεσματική είναι μια θεραπευτική παρέμβαση. Τιμή NNT =1 δηλώνει πρακτικά ότι όλοι όσοι υποβάλλονται σε μια θεραπευτική παρέμβαση βελτιώνονται κατά 50%. Αρνητικό πρόσημο του NNT υποδηλώνει ότι η θεραπευτική παρέμβαση είναι λιγότερο αποτελεσματική του placebo.

Αντίστοιχα , το NNH ορίζεται ως αριθμός των ασθενών που πρέπει να υποβληθούν σε μια θεραπευτική παρέμβαση ούτως ώστε ένας να αποσυρθεί , να αποσυρθεί λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή να εμφανίσει ανεπιθύμητο συμβάν για το NNH_{ΑΠ} ,NNH_{ΑΑ} και NNH_{ΑΣ} αντίστοιχα. Υψηλές τιμές του NNH υποδηλώνουν μεγαλύτερη ασφάλεια ενός φαρμάκου. Αρνητικό πρόσημο του NNH πρακτικά σημαίνει ότι η θεραπευτική παρέμβαση είναι ασφαλέστερη του placebo.

Συνεπώς ένα φάρμακο με χαμηλό NNT και υψηλό NNH υποδηλώνει ένα αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο.

Για τον υπολογισμό του NNT χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τις μελέτες που περιελάμβαναν διχοτομήσιμα (δυναμικά) μέτρα αποτελεσματικότητας. Μέτρια ή μεγαλύτερη βελτίωση στις Clinician Global Impression-Severity (CGI-S) ή Patient Global Impression-Improvement (PGI-I) κλίμακες και $\geq 50\%$ μείωση στην μέση τιμή της βαθμολόγησης του πόνου (συνήθως βάσει της οπτικής αναλογικής ή αριθμητικής κλίμακας των 100mm) χρησιμοποιήθηκαν ως τιμές των δυναμικών μέτρων αποτελεσματικότητας στις περισσότερες μελέτες. Επίσης έχουν καταγραφεί και οι τιμές των συνεχών μέτρων αποτελεσματικότητας όπου αυτά ήταν διαθέσιμα.

3. Αποτελέσματα

3.1. Αποτελέσματα αναζήτησης

227 αποτελέσματα προέκυψαν στο Medline όταν ο MeSH όρος “diabetic neuropathies” εισήχθη σε συνδυασμό με τους όρους MeSH amitriptyline , imipramine , desipramine , nortriptyline , clomipramine , venlafaxine , duloxetine , citalopram , fluoxetine , paroxetine , fluvoxamine , escitalopram , sertraline. Όλα τα υπόλοιπα SSRI’s και SNRI’s δεν έδωσαν κανένα αποτέλεσμα. 174 από τις 227 μελέτες απορρίφθηκαν μετά την ανάγνωση του abstract ως προφανώς μη σχετικές με το αντικείμενο αυτής της συστηματικής ανασκόπησης. Το πλήρες κείμενο από τις εναπομείνουσες 53 μελέτες αναγνώστηκε , οδηγώντας στην απόρριψη επιπλέον 31 μελετών (Πίνακας 1). 22 μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια της συστηματικής ανασκόπησης.

57 και 58 αποτελέσματα εξήχθησαν στο Cochrane Central Registry of Controlled Trials του Cochrane Library όταν ο όρος MeSH κάθε SSRI and SNRI ξεχωριστά εισήχθη σε συνδυασμό με την λέξη κειμένου “diabetic neuropathy” και τον MeSH όρο “diabetic neuropathies” αντίστοιχα. Από αυτά τα αποτελέσματα μόνο 6 διέφεραν από τα αποτελέσματα του Medline (3 για την αμιτριπτυλίνη , 3 για την βενλαφαζίνη) . Όλες αυτές οι μελέτες απορρίφθηκαν για διάφορους λόγους (Πίνακας 1). Τελικώς καμία επιπλέον μελέτη από το Cochrane Central Registry of Controlled Trials δεν πληρούσε τα κριτήρια για αυτή την ανασκόπηση.

Μία επιπλέον μελέτη που δεν προέκυψε ως αποτέλεσμα ούτε στο Medline ούτε στο Cochrane Central βρέθηκε από την μελέτη των αναφορών μιας σχετικής συστηματικής ανασκόπησης ⁽³⁴⁾ .

Συνολικά 23 αποτελέσματα αναζητήσεων πληρούσαν τα κριτήρια για την ένταξή τους στην ανασκόπηση αυτή που αντιστοιχούν σε 19 διαφορετικές μελέτες, καθώς 4 από τις αναζητήσεις αφορούσαν μελέτες που συνέκριναν δύο αντικαταθλιπτικά μεταξύ τους.

Συνολικά 37 αναζητήσεις μελετών, (31 από το Medline και 6 από το Cochrane) απορρίφθηκαν μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου τους, που αντιστοιχούν σε 34 μελέτες⁽³⁵⁻⁶⁸⁾, καθώς 3 αποτελέσματα αναζητήσεων προέκυψαν από δύο φορές. Οι μελέτες που απορρίφθηκαν παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Το διάγραμμα ροής των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης απεικονίζεται στο σχήμα 1.

Λεπτομέρειες των αποτελεσμάτων αναζήτησης κάθε φαρμάκου ξεχωριστά περιλαμβάνονται στον πίνακα 2.

3.2. Ανασκόπηση μελετών

3.2.1. Αμιτριπτυλίνη

5 μελέτες σχετικές με την χρήση της αμιτριπτυλίνης στην ΠΔΝ πληρούσαν τα κριτήρια της ανασκόπησης, οι οποίες καταγράφονται στον Πίνακα 3:

3.2.1.1. Turkington, 1980⁽⁶⁹⁾

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, με παράλληλο σχεδιασμό μελέτη.

Σύγκριση αμιτριπτυλίνης 100 mg έναντι ιμιπραμίνης 100 mg έναντι placebo.

59 συμμετέχοντες.

Διάρκεια 12 εβδομάδων με σταθερή δοσολογία.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν φαιντοίνη 300 mg την ημέρα για 2 εβδομάδες και ακολούθως καρβαμαζεπίνη 600 mg την ημέρα για 1 εβδομάδα και ανέφεραν την υποκειμενική εκτίμηση του άλγους πριν την διπλή τυφλή περίοδο.

34 τυχαία επιλεγμένοι ασθενείς της μελέτης αντιστοιχίστηκαν με 14 υγιείς και 20 διαβητικούς ασθενείς χωρίς περιφερική διαβητική νευροπάθεια (ΠΔΝ) , οι οποίοι επίσης συμπλήρωσαν το KDS-1.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς με άλγος κάτω άκρων λόγω διαβητικής νευροπάθειας. Ηλικία 20-59 έτη.

- Κλίμακες

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στα σωματικά συμπτώματα μετρήθηκε μέσω αυτοαναφοράς των συμπτωμάτων.

Το ερωτηματολόγιο Kupfer – Detre form 1 (KDS-1) χρησιμοποιήθηκε για την μέτρηση της κατάθλιψης.

- Αποτελέσματα

Όλοι οι ασθενείς στις ομάδες της ιμιπραμίνης και της αμιτριπτυλίνης ανέφεραν πλήρη εξάλειψη του άλγους στο τέλος της μελέτης , ενώ κανένας ασθενής στην ομάδα του placebo δεν ανέφερε βελτίωση.

Όλοι οι ασθενείς με ΠΔΝ είχαν υψηλότερη βαθμολογία κατάθλιψης βάσει του KDS-1 σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υγιείς και διαβητικούς ασθενείς χωρίς ΠΔΝ.

Όλοι οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν είχαν χαμηλότερη βαθμολογία κατάθλιψης στο τέλος της μελέτης.

Δεν αναφέρθηκε κανένα ανεπιθύμητο συμβάν.

Ο συγγραφέας καταλήγει ότι η ΠΔΝ μπορεί να παριστά μια άτυπη εκδήλωση κατάθλιψης σε μερικούς ασθενείς..

- Σχολιασμός

Η μέθοδος της τυχαιοποίησης δεν αναφέρεται. Τα φάρμακα αναφέρεται ότι χορηγούνταν υπό τυφλή μέθοδο , η οποία δεν περιγράφεται.

Μέτρο της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ήταν η αυτοαναφορά της παρουσίας ή όχι επώδυνων κάτω άκρων. Αδυναμία αξιολόγησης αλλαγών στην ένταση των συμπτωμάτων.

Δεν αποσαφηνίζονται τα κριτήρια εισαγωγής. Δεν περιγράφεται η διαδικασία διάγνωσης της ΠΔΝ , ούτε αναφέρεται η διαδικασία αποκλεισμού άλλων αιτιών περιφερικής νευροπάθειας.

Διαζεπάμη χρησιμοποιήθηκε ως placebo , πιθανώς για να μιμηθεί την υπνηλία που προκαλούν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

3.2.1.2. Max et al. 1987 (70)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή , τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη , με crossover σχεδιασμό μελέτη .

Σύγκριση αμιτριπτυλίνης έως 150 mg έναντι placebo.

29 συμμετέχοντες

Δύο θεραπευτικές περίοδοι διάρκειας 6 εβδομάδων χωρίς παρεμβαλλόμενη περίοδο ξεπλύματος.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν σημεία ή συμπτώματα διάχυτης , κυρίως αισθητικής νευροπάθειας, με άλγος κατά την διάρκεια τμήματος της ημέρας , ενεργό διαβήτη ή ιστορικό διαβήτη και τουλάχιστον μια μεταγευματική μέτρηση σακχάρου ≥ 180 mg/dl.

- Κλίμακες

Λίστα 13 λέξεων που περιγράφουν την ένταση του άλγους και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του.

Η αξιολόγηση της διάθεσης πραγματοποιήθηκε με τα εξής εργαλεία: Hamilton Depression Scale (HAMD) , Profile of mood states depression scale (POMS-D) και το Depression Adjective Checklist (DAACL)

- Αποτελέσματα

23 of 29 ασθενείς προτίμησαν την αμιτριπτυλίνη από το placebo , ένας προτίμησε το placebo και 5 δεν βρήκαν διαφορά μεταξύ των δύο σκελών της μελέτης.

Υπήρχε γραμμική συσχέτιση μεταξύ της δοσολογίας της αμιτριπτυλίνης και του αναλγητικού αποτελέσματος (δοσοεξαρτώμενη αποτελεσματικότητα).

Η αμιτριπτυλίνη υπερείχε του placebo στη αναλγητική δράση τόσο σε καταθλιπτικούς όσο και σε μη καταθλιπτικούς ασθενείς.

Η αμιτριπτυλίνη επηρέασε ελάχιστα τις τιμές των HAMD και POMS-D.

Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ αναλγητικού αποτελέσματος και αντικαταθλιπτικής δράσης.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της αμιτριπτυλίνης ήταν η ξηροστομία , υπνηλία , ζάλη και δυσκοιλιότητα.

- Σχολιασμός

Η μέθοδος της τυχαιοποίησης δεν περιγράφεται. Όμοιες κάψουλες χρησιμοποιήθηκαν. Βενζτροπίνη και διαζεπάμη χρησιμοποιήθηκαν για να μιμηθούν την αντιχολινεργική δράση και την υπνηλία που προκαλεί η αμιτριπτυλίνη..

Δεν υπήρχε παρεμβαλλόμενη περίοδος ξεπλύματος. Κατά την αλλαγή από το ένα σκέλος στο επόμενο η βαθμολογία του πόνου δεν είχε επιστρέψει στις τιμές της ενάρξεως της θεραπείας.

Υπήρχε διαφορά στην αποτελεσματικότητα της αμιτριπτυλίνης μεταξύ των 2 σκελών (order effect) η οποία αποδόθηκε σε διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών των 2 σκελών καθώς και σε διαφορές στην δοσολογία της αμιτριπτυλίνης.

3.2.1.3. Max et al. 1992 (71)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή , τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη με crossover σχεδιασμό.

Σύγκριση αμιτριπτυλίνης 12.5-150 mg έναντι δεσιπραμίνης 12,5-150 mg.

54 συμμετέχοντες

Δύο θεραπευτικές περίοδοι διάρκειας 6 εβδομάδων με περίοδο ξεπλύματος 2 εβδομάδων μεταξύ των θεραπευτικών περιόδων. Τιτλοποίηση δόσης κατά τις 4 πρώτες εβδομάδες κάθε θεραπευτικής περιόδου έως την μέγιστη ανεκτή δοσολογία.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν σταθερό σακχαρώδη διαβήτη , σημεία περιφερικής νευροπάθειας και αναφορά τουλάχιστον μέτριου καθημερινού άλγους για τουλάχιστον 3 μήνες.

- Κλίμακες

Κλίμακα 13 λέξεων που περιγράφουν την ένταση του πόνου.

Εκτίμηση της ανακούφισης από τον πόνο μέσω του Global Rating of Pain Relief (GRPR).

Εκτίμηση της διάθεσης με το Hamilton depression scale (HAMD).

- Αποτελέσματα

Η αμιτριπτυλίνη ήταν πιο αποτελεσματική της δεσιπραμίνης βάσει τόσο του GRPR όσο και της κλίμακας των 13 λέξεων , διαφορά που ήταν στατιστικά σημαντική.

Η αμιτριπτυλίνη βελτίωσε την κατάθλιψη στατιστικά σημαντικά βάσει του HAMD , ενώ η δεσιπραμίνη όχι.

Η αναλγητική δράση δεν συσχετίστηκε με την αντικαταθλιπτική δράση σε κανένα από τα δύο φάρμακα.

Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της δοσολογίας ή της συγκέντρωσης των φαρμάκων στο πλάσμα με την αναλγητική δράση τους.

Ξηροστομία , αίσθημα παλμών και κεφαλαλγία ήταν οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της αμιτριπτυλίνης και δυσκοιλιότητα της δεσιπραμίνης.

- Σχολιασμός

Οι μέθοδοι τυχαιοποίησης και απόκρυψης δεν περιγράφονται.

Αυτή η μελέτη διεξήχθη παράλληλα με μια δεύτερη διπλή τυφλή μελέτη που συνέκρινε την φλουοξετίνη με placebo. Οι ασθενείς εντάσσονταν τυχαία σε οποιαδήποτε από τις 2 μελέτες με την εξαίρεση των ασθενών οι οποίοι είχαν εμφανίσει κάποιο ανεπιθύμητο συμβάν ή είχαν αντένδειξη λήψης κάποιου από τα προς μελέτη φάρμακα. Πιθανό σφάλμα επιλογής.

Προηγούμενη λήψη κάποιου από τα προς μελέτη φάρμακα δεν αποτελούσε αντένδειξη συμμετοχής στην μελέτη.

Επιτρεπόταν η χρήση ενός επιπρόσθετου αναλγητικού επί έντονου πόνου κατά την διάρκεια της μελέτης. Δεν προσδιορίζεται ποια αναλγητικά επιτρέπονταν , ούτε καταγράφηκε η κατανάλωσή τους κατά την διάρκεια της μελέτης.

Δεν υπήρχε φαινόμενο αλλοίωσης των αποτελεσμάτων λόγω της σειράς συμμετοχής στα σκέλη της μελέτης (order effect) , ούτε λόγω συνέχισης της δράσης του πρώτου φαρμάκου μετά την μετάβαση στο δεύτερο σκέλος (residual effect).

Δεν υπήρχε σύγκριση με placebo..

3.2.1.4. Vrethem et al. 1997 (72)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή , τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη , με crossover σχεδιασμό μελέτη.

Σύγκριση αμιτριπτυλίνης 75 mg έναντι μαπροτιλίνης 75 mg έναντι placebo.

19 συμμετέχοντες.

Τρεις θεραπευτικές περίοδοι διάρκειας 4 εβδομάδων με παρεμβαλλόμενες περιόδους ξεπλύματος 1 εβδομάδας. Η πρώτη από τις 4 εβδομάδες χρησιμοποιήθηκε για τιτλοποίηση της δόσης , στις υπόλοιπες 3 υπήρχε σταθερή δοσολογία.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν μέτριο ως σοβαρό νευροπαθητικό πόνο οποιασδήποτε αιτιολογίας διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών και 2 από τα ακόλουθα:

- i. Περιφερικό αισθητικό έλλειμμα
 - ii. Περιφερική αμφοτερόπλευρη μυϊκή αδυναμία ή ατροφία.
 - iii. Αμφοτερόπλευρη μείωση ή απώλεια τενόντιων αντανακλαστικών.
- Κλίμακες

Λεκτική κλίμακα 10-βημάτων για βαθμολόγηση καθημερινού πόνου

Συνολική αξιολόγηση της επίδρασης του πόνου 5-βημάτων (ΣΑΕΠ)

Βαθμολόγηση κλίμακας μέσω του Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS)

- Αποτελέσματα

Η αμιτριπτυλίνη βελτίωσε το ΣΑΕΠ περισσότερο από την μαπροτιλίνη , και ήταν ανώτερή της στην λεκτική κλίμακα (χωρίς η διαφορά τους να είναι στατιστικά σημαντική).

Και τα δύο φάρμακα ήταν ανώτερα του placebo.

Οι CPRS βαθμολογίες ήταν σημαντικά χαμηλότερες με την αμιτριπτυλίνη σε σχέση με το placebo (παρά το γεγονός ότι οι βαθμολογίες στην έναρξη της μελέτης ήταν χαμηλές , καθώς μη καταθλιπτικοί εντάχθηκαν στην μελέτη).

- Σχολιασμός

Η μέθοδος τυχαιοποίησης δεν περιγράφεται , η μέθοδος απόκρυψης περιγράφεται.

Άλλα αναλγητικά επιτρέπονταν κατά την μελέτη. Αυτά δεν προσδιορίζονται ούτε καταγράφονται.

Συμμετείχαν ασθενείς διαβητικοί και μη διαβητικοί με περιφερική νευροπάθεια.

Για τους διαβητικούς υπάρχουν μόνο δεδομένα αποτελεσματικότητας αλλά όχι ασφάλειας.

Δεν παρατηρήθηκε order effect.

3.2.1.5. Pfizer 2007 (73)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή , τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη , παράλληλη μελέτη.

Σύγκριση αμιτριπτυλίνης 75 mg έναντι πρεγκαμπαλίνης 600 mg έναντι placebo.

256 συμμετέχοντες.

Θεραπευτική περίοδος 9 εβδομάδων (2 εβδομάδες για τιτλοποίηση , 6 εβδομάδες σταθερή δόση , 1 εβδομάδα απόσυρση).

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικες με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη $\leq 11\%$, ΣΔ για τουλάχιστον 1 έτος , επώδυνη, περιφερική , συμμετρική , αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια λόγω διαβήτη για τουλάχιστον 1 έτος και VAS ≥ 40 mm κατά την έναρξη.

- Κλίμακες

Μέση βαθμολογία πόνου στο τέλος της μελέτης από ημερολόγια ασθενών, όπου καταγραφόταν η ένταση του πόνου.

SF – 36 για αξιολόγηση της ποιότητας ζωής

Hospital anxiety and depression scale (HADS) για αξιολόγηση της διάθεσης

Short Form McGill Pain Questionnaire (SF MPQ) VAS και PPI, Patient και Clinician Global Impression of Change (PGIC and CGIC αντίστοιχα) για εκτίμηση της μεταβολής του πόνου

Βαθμολόγηση μέσης επίδρασης στον ύπνο.

- Αποτελέσματα

Η αμιτριπυλίνη ήταν ανώτερη του placebo στην μέση βαθμολογία του πόνου από τα ημερολόγια των ασθενών , στο ποσοστό των ανταποκριθέντων , στις βαθμολογίες SF MPQ VAS και PPI, PGIC και CGIC, στην επίδραση του πόνου στον ύπνο και στους περισσότερους τομείς υγείας στο SF-36 Health Survey.

Η πρεγκαμπαλίνη ήταν ανώτερη του placebo στο SF MPQ VAS, στην επίδραση του πόνου στον ύπνο και σε μερικούς μόνο τομείς υγείας του SF – 36 Health Survey.

Τα δύο φάρμακα δεν διέφεραν στην συχνότητα των αποσύρσεων ή των ανεπιθύμητων συμβάντων.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της αμιτριπυλίνης ήταν η ξηροστομία , η καταβολή δυνάμεων, η υπνηλία και ο ίλιγγος , ενώ η πρεγκαμπαλίνη προκάλεσε συχνότερα ζάλη , νευροπάθεια , αύξηση βάρους και περιφερικό οίδημα.

- Σχολιασμός

Οι μέθοδοι της τυχαιοποίησης και απόκρυψης δεν αναφέρονται.

Η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για να εντοπίζει διαφορές μεταξύ της αμιτριπυλίνης και της πρεγκαμπαλίνης.

3.2.2. Ιμιπραμίνη

5 μελέτες σχετικές με την χρήση της ιμιπραμίνης στην ΠΔΝ πληρούσαν τα κριτήρια της ανασκόπησης, οι οποίες καταγράφονται στον Πίνακα 4:

3.2.2.1. Turkington, 1980⁽⁶⁹⁾

Βλέπε αμιτριπυλίνη

3.2.2.2. Kvinesdal et al. 1984 (74)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, με crossover σχεδιασμό μελέτη.

Σύγκριση ιμιπραμίνης 100 mg με placebo.

15 συμμετέχοντες

Δύο θεραπευτικές περίοδοι 5 εβδομάδων χωρίς παρεμβαλλόμενη περίοδο ξεπλύματος. Η πρώτη εβδομάδα χρησίμευε για την τιτλοποίηση της δόσης και οι υπόλοιπες 4 ήταν σταθερής δοσολογίας.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και εμφάνιζαν σημεία όπως μειωμένη παλλαισθησία, αίσθηση της θέσης, μειωμένα αντανακλαστικά και συμπτώματα όπως πόνο, παραισθησία, δυσαισθησία, αιμωδίες, επιδείνωση των συμπτωμάτων κατά τις νυκτερινές ώρες και διαταραχές ύπνου.

Κανένας ασθενής δεν είχε συμπτώματα ή σημεία κατάθλιψης κατά την ένταξή του στην μελέτη.

- Κλίμακες

Κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων συμπληρωμένη από τον ιατρό.

Συνολική εκτίμηση της βελτίωσης από τον ιατρό.

Συνολική εκτίμηση της βελτίωσης 3 στοιχείων από τον ασθενή.

- Αποτελέσματα

Η ιμιπραμίνη ήταν ανώτερη του placebo στην συνολική εκτίμηση από τον ιατρό αλλά όχι στην κλίμακα νευροπάθειας.

Δεν αναφέρονται τα αποτελέσματα βάσει της συνολικής εκτίμησης από τον ασθενή.

Η βελτίωση ήταν εμφανής από την πρώτη εβδομάδα.

Υπήρχε συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης της ιμιπραμίνης στο πλάσμα και της αναλγητικής δράσης.

Δεν υπήρχε συσχέτιση αναλγητικής και αντικαταθλιπτικής δράσης.

- Σχολιασμός

Η μέθοδος τυχαιοποίησης δεν περιγράφεται. Η μέθοδος απόκρυψης περιγράφεται (πανομοιότυπα δισκία).

Δεν παρατηρήθηκε residual effect εξαιτίας του crossover σχεδιασμού της μελέτης.

Το placebo επέδειξε τάση βελτίωσης του πόνου κατά την κλίμακα νευροπάθειας η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

3.2.2.3. Sindrup et al. 1989 (75)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, με crossover σχεδιασμό μελέτη.

Σύγκριση ιμιπραμίνης 125-225 mg έναντι placebo.

13 συμμετέχοντες

Δύο θεραπευτικές περίοδοι 3 εβδομάδων με σταθερή δοσολογία χωρίς παρεμβαλλόμενη περίοδο ξεπλύματος. Προηγήθηκε 1 εβδομάδα θεραπείας με σταθερή δοσολογία 50 ή 75 mg ιμιπραμίνης για να υπολογιστεί η σχέση συγκέντρωσης στο πλάσμα και δόσης του φαρμάκου (στόχος ήταν να επιτευχθούν επίπεδα πλάσματος ιμιπραμίνης και του κυρίου μεταβολίτη της, δεσιπραμίνη στο επίπεδο των 400 nM).

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες ήταν διαβητικοί με τουλάχιστον 1 σύμπτωμα ή σημείο περιφερικής νευροπάθειας.

- Κλίμακες

Κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων

Μέτρηση του ουδού της παλλαισθησίας, αντίληψης θερμοκρασίας, κινητικές και αισθητικές ταχύτητες αγωγής και λειτουργία αυτόνομου νευρικού συστήματος.

- Αποτελέσματα

Η ιμιπραμίνη ήταν ανώτερη του placebo στην κλίμακα νευροπάθειας των 6 στοιχείων.

Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά σε οποιαδήποτε από τις μετρήσεις λειτουργίας των νευρών μεταξύ των 2 σκελών.

Η ιμιπραμίνη προκάλεσε συχνότερα ξηροστομία.

- Σχολιασμός

Η μέθοδος τυχαιοποίησης δεν περιγράφεται. Η μέθοδος απόκρυψης περιγράφεται (πανομοιότυπα δισκία).

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικά order ή residual effects.

Τα κριτήρια ένταξης δεν είναι συγκεκριμένα.

3.2.2.4. Sindrup et al. 1990 (76)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, με crossover σχεδιασμό μελέτη.

Σύγκριση ιμιπραμίνης 25-350 mg έναντι παροξετίνης 40 mg έναντι placebo.

26 συμμετέχοντες

Τρεις θεραπευτικές περιόδους διάρκειας 2 εβδομάδων χωρίς παρεμβαλλόμενη περίοδο ξεπλύματος. Στην περίπτωση φτωχού μεταβολισμού της σπαρτεΐνης επιτρεπόταν περίοδος ξεπλύματος 2-4 εβδομάδων.

Της διπλής τυφλής περιόδου προηγούνταν περίοδος 10 ημερών με σταθερή δοσολογία 50-75 mg ιμιπραμίνης για τον καθορισμό της δοσολογίας που θα εφαρμοζόταν στην θεραπευτική περίοδο.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν νευρολογικά σημεία περιφερικής νευροπάθειας και περιέγραφαν για τουλάχιστον 1 έτος πόνο, παραισθησία, δυσαισθησία, αιμωδίες, επιδείνωση κατά τις νυκτερινές ώρες και διαταραχές ύπνου.

- Κλίμακες

VAS 5 στοιχείων.

Κλίμακα νευροπάθειας παρατηρητή 6 στοιχείων.

Ουδός παλλαισθησίας και πόνου μετά θερμό ερέθισμα, όριο αναγνώρισης θερμού-ψυχρού, προκλητά δυναμικά.

Αυτοαξιολόγηση κατάθλιψης.

- Αποτελέσματα

Η ιμιπραμίνη ήταν ανώτερη της παροξετίνης (η οποία με την σειρά της ήταν ανώτερη του placebo) στο VAS 5 στοιχείων και στην κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων (η ιμιπραμίνη βελτίωσε τα 5 από τα 6 στοιχεία ενώ η παροξετίνη τα 3 από τα 6).

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στις νευροφυσιολογικές δοκιμασίες μεταξύ των φαρμάκων.

Η αυτοαξιολόγηση της κατάθλιψης δεν ανέδειξε κατάθλιψη ούτε κατά την έναρξη ούτε κατά την λήξη της μελέτης.

Η δράση των φαρμάκων ξεκίνησε από την πρώτη ημέρα και η μέγιστη αποτελεσματικότητα ήταν εμφανής από τις ημέρες 4-5.

Εμφανίστηκαν συμπτώματα απόσυρσης μετά την διακοπή της ιμιπραμίνης , με προέχοντα την ναυτία ,τρόμο και εμέτους.

- Σχολιασμός

Η μέθοδος της τυχαιοποίησης δεν περιγράφεται. Η μέθοδος της απόκρυψης περιγράφεται (πανομοιότυπα δισκία).

2 ασθενείς εμφάνισαν συμπτώματα αλκοολισμού και 1 είχε δείκτη συστολικής πίεσης αστραγάλου/ άκρας χείρας 0,7 , ενδεικτικό αρτηριακής ανεπάρκειας. Συνεπώς οι 3 αυτοί ασθενείς πιθανώς να έπασχαν από περιφερική νευροπάθεια άλλης αιτιολογίας.

3.2.2.5. Sindrup et al. 1992 (77)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή , τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη , με crossover σχεδιασμό μελέτη. Σύγκριση ιμιπραμίνης 25-350 mg έναντι μιανσερίνης 60mg έναντι placebo.

22 συμμετέχοντες.

Τρεις θεραπευτικές περίοδοι 2 εβδομάδων με παρεμβαλλόμενες περιόδους ξεπλύματος 1 εβδομάδας η κάθε μία. Στους ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό της σπαρτεΐνης η περίοδοι ξεπλύματος διήρκεσαν 3 εβδομάδες.

Προηγήθηκε περίοδος 10 ημερών με σταθερή δοσολογία ιμιπραμίνης 50-75 mg για να υπολογιστεί η δόση της ιμιπραμίνης κατά τις θεραπευτικές περιόδους.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν διάφορα συμπτώματα νευροπάθειας (πόνος , παραισθησία , δυσαισθησία , νυκτερινή επιδείνωση , διαταραχές ύπνου) , κατανομή τυπική περιφερικής νευροπάθειας και ΣΔ.

- Κλίμακες

Κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων παρατηρητή και ασθενή

- Αποτελέσματα

Το placebo βελτίωσε σημαντικά τα συμπτώματα νευροπάθειας στην κλίμακα νευροπάθειας του παρατηρητή αλλά όχι σε αυτήν του ασθενή στο τέλος της μελέτης εν συγκρίσει με την έναρξη.

Η μιανσερίνη δεν ήταν ανώτερη του placebo σε καμία από τις 2 κλίμακες νευροπάθειας (παρατηρητή και ασθενή).

Η ιμιπραμίνη ήταν ανώτερη τόσο της μιανσερίνης όσο και του placebo στην κλίμακα νευροπάθειας του παρατηρητή.

Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης στο πλάσμα των φαρμάκων και της αναλγητικής τους δράσης.

- Σχολιασμός

Οι μέθοδοι τυχαιοποίησης και απόκρυψης περιγράφονται.

Δεν παρατηρήθηκε order ή residual effect.

3.2.3. Δεσιπραμίνη

3 μελέτες σχετικές με την χρήση της δεσιπραμίνης ή της κλομιπραμίνης στην ΠΔΝ πληρούσαν τα κριτήρια της ανασκόπησης, οι οποίες καταγράφονται στον Πίνακα 5.

3.2.3.1. Sindrup et al. 1990⁽⁷⁸⁾

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, με crossover σχεδιασμό μελέτη. Σύγκριση δεσιπραμίνης 200 mg έναντι κλομιπραμίνης 75 mg έναντι placebo.

26 συμμετέχοντες.

Τρεις θεραπευτικές περίοδοι 2 εβδομάδων με παρεμβαλλόμενες περιόδους ξεπλύματος διάρκειας 1 εβδομάδας (3 εβδομάδες για τους ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό σπαρτείνης).

Ασθενείς με φυσιολογικό μεταβολισμό της σπαρτείνης έλαβαν κλομιπραμίνη 75 mg και δεσιπραμίνη 200 mg ενώ αυτοί με πτωχό μεταβολισμό έλαβαν κλομιπραμίνη 50 mg και δεσιπραμίνη 50 mg επίσης.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν σημεία περιφερικής νευροπάθειας, αρκετά από τα τυπικά συμπτώματα νευροπάθειας και κατανομή συμπτωμάτων τυπική περιφερικής νευροπάθειας.

- Κλίμακες

Κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων παρατηρητή και ασθενούς.

- Αποτελέσματα

Το placebo δεν είχε καμία αποτελεσματικότητα σε καμία από τις 2 κλίμακες.

Η κλομιπραμίνη και η δεσιπραμίνη ήταν ανώτερες του placebo και στις 2 κλίμακες. Η κλομιπραμίνη ήταν ανώτερη της δεσιπραμίνης (όχι όμως στατιστικά σημαντικά) Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης των φαρμάκων και των κυρίων μεταβολιτών τους με την αναλγητική τους δράση.

Οι ασθενείς με πτωχή ή καμία ανταπόκριση στην κλομιπραμίνη είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις κλομιπραμίνης και του βασικού της μεταβολίτη δεσμεθυλκλομιπραμίνη στο πλάσμα.

Άμεση αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε και με τα 2 φάρμακα , ενώ η μέγιστη αποτελεσματικότητά τους ήταν εμφανής στο τέλος της πρώτης εβδομάδας.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα δεν διέφεραν μεταξύ των 2 φαρμάκων με τις αντιχολινεργικές τους δράσεις να είναι οι συνηθέστερες (ζάλη , υπόταση , κόπωση).

Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ αναλγητικής και αντικαταθλιπτικής δράσης.

- Σχολιασμός

Οι μέθοδοι τυχαιοποίησης και απόκρυψης περιγράφονται.

Δεν παρατηρήθηκαν periodical or residual effect .

Ένας ασθενής είχε δείκτη συστολικής αρτηριακής πίεσης αστραγάλου/ άνω άκρου < 0.9 (πιθανή αρτηριακή ανεπάρκεια).

Η μείωση της δοσολογίας των φαρμάκων στους ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό της σπαρτείνης δεν ήταν επαρκής , καθώς είχαν διπλάσια έως δεκαπλάσια συγκέντρωση κλομιπραμίνης και τετραπλάσια έως εικοσαπλάσια συγκέντρωση δεσιπραμίνης ως προς τους ασθενείς με καλό μεταβολισμό σπαρτείνης.

Αύξηση της αποτελεσματικότητας της κλομιπραμίνης θα μπορούσε ίσως να επιτευχθεί με αύξηση της δοσολογίας της.

3.2.3.2. Max et al. 1990 (79)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή , τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη , με crossover σχεδιασμό μελέτη.

Σύγκριση δεσιπραμίνης 12.5-150 mg έναντι placebo.

24 συμμετέχοντες

Δύο θεραπευτικές περίοδοι διάρκειας 6 εβδομάδων, χωρίς παρεμβαλλόμενη περίοδο ξεπλύματος. Κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες έγινε τιτλοποίηση της δόσης και τις υπόλοιπες 4 εβδομάδες το φάρμακο λαμβανόταν σε σταθερή δόση.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν συμπτώματα και σημεία διάχυτης , καθ' υπεροχήν αισθητικής πολυνευροπάθειας ή απλής / πολλαπλής μονονευροπάθειας , πόνο για τουλάχιστον 3 μήνες , ιστορικό ή ενεργό ΣΔ και φυσιολογικές γνωστικές λειτουργίες.

- Κλίμακες

Κλίμακα 13 λέξεων για περιγραφή έντασης πόνου

Global Rating of Pain Relief (GRPR) για ανακούφιση από πόνο

Pain Intensity Category Scale (PICS) για αξιολόγηση υποκατηγοριών πόνου

Hamilton depression scale (HAMD) και συνέντευξη από ψυχίατρο για αξιολόγηση διάθεσης

- Αποτελέσματα

Η δεσιπραμίνη ήταν ανώτερη του placebo τόσο στην μείωση της έντασης του πόνου όσο και στην ανακούφιση από τον πόνο.

Η δεσιπραμίνη ήταν ανώτερη του placebo σε όλες τις κατηγορίες πόνου του PICS εκτός της μηχανικής και επί θερμού ερεθίσματος αλλοδυνία και της υπεραλγησίας επί ψυχρού ερεθίσματος.

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερες HAMD βαθμολογίες με την δεσιπραμίνη σε σύγκριση με το placebo.

Ανακούφιση στον πόνο ήταν εμφανής τόσο σε καταθλιπτικούς όσο και σε μη καταθλιπτικούς ασθενείς με την δεσιπραμίνη , με τους καταθλιπτικούς να υπερέχουν σε στατιστικά μη σημαντικό βαθμό.

Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της δοσολογίας ή της συγκέντρωσης στο πλάσμα και της αναλγητικής δράσης της δεσιπραμίνης.

Υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της δοσολογίας του φαρμάκου και της συγκέντρωσής του στο πλάσμα.

Αντιχολινεργικές δράσεις , αίσθημα παλμών και ορθοστατική υπόταση ήταν οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της δεσιπραμίνης.

- Σχολιασμός

Η μέθοδος τυχαιοποίησης δεν περιγράφεται , ενώ η μέθοδος απόκρυψης περιγράφεται.

Βενζτροπίνη χρησιμοποιήθηκε ως placebo (για να μιμηθεί την αντιχολινεργική δράση της δεσιπραμίνης).

Δεν παρατηρήθηκε order ή residual effect.

3.2.3.3. Max et al. 1992 (71)

Βλέπε αμιτριπτυλίνη

3.2.4. Κλομιπραμίνη

1 μελέτη σχετική με την χρήση της κλομιπραμίνης στην ΠΔΝ πληρούσε τα κριτήρια της ανασκόπησης, η οποία καταγράφεται στον Πίνακα 6.

3.2.4.1. Sindrup et al. 1990 ⁽⁷⁸⁾

Βλέπε δεσιπραμίνη

3.2.5. Νορτριπτυλίνη

1 μελέτη σχετική με την χρήση της νορτριπτυλίνης στην ΠΔΝ πληρούσε τα κριτήρια της ανασκόπησης, η οποία καταγράφεται στον Πίνακα 7.

3.2.5.1. Gomez – Perez et al. 1985 ⁽⁸⁰⁾

- Σχεδιασμός

Τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, με crossover σχεδιασμό μελέτη.

Σύγκριση νορτριπτυλίνης 60 mg και φλουφenaζίνης 3mg έναντι placebo.

24 συμμετέχοντες.

Δύο θεραπευτικές περίοδοι 4 εβδομάδων, χωρίς παρεμβαλλόμενη περίοδο ξεπλύματος. Στις πρώτες 2 εβδομάδες έγινε τιτλοποίηση της δόσης και στις υπόλοιπες 2 το φάρμακο λαμβανόταν σε σταθερή δοσολογία.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν έντονες εκδηλώσεις διαβητικής νευροπάθειας, πόνο, αιμωδίες ή παραισθησίες με συμμετρική κατανομή στα κάτω άκρα, απουσία αχιλλείου αντανακλαστικού και παλλαισθησίας.

- Κλίμακες

Τροποποιημένο VASγια αυτοαξιολόγηση πόνου και παραισθησίας.

- Αποτελέσματα

Η μέση μείωση στις βαθμολογίες πόνου και παραισθησίας ήταν στατιστικά μεγαλύτερες στο τέλος της μελέτης με τη νορτριπτυλίνη σε σύγκριση με το placebo.

- Σχολιασμός

Η μέθοδος της τυχαιοποίησης δεν περιγράφεται. Η μέθοδος της απόκρυψης περιγράφεται (πανομοιότυπα δισκία).

Δεν προσδιορίζεται εάν πρόκειται για μονή τυφλή ή για διπλή τυφλή μελέτη.

Απουσία περιόδου ξεπλύματος.

3.2.6. Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης

3 μελέτες σχετικές με την χρήση των SSRI's στην διαβητική νευροπάθεια πληρούσαν τα κριτήρια της ανασκόπησης, οι οποίες καταγράφονται στον Πίνακα 8.

3.2.6.1. Sindrup et al. 1990 ⁽⁷⁶⁾

Βλέπε μιπραμίνη

3.2.6.2. Max et al. 1992 (71)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, με crossover σχεδιασμό μελέτη.

Σύγκριση φλουοξετίνης 20-40 mg έναντι placebo.

54 συμμετέχοντες.

Δύο θεραπευτικές περίοδοι 6 εβδομάδων με παρεμβαλλόμενη περίοδο ξεπλύματος 2 εβδομάδων. Οι 4 πρώτες εβδομάδες αφορούσαν τιτλοποίηση της δόσης έως τη μέγιστη ανεκτή δόση, οι υπόλοιπες 2 σταθερή δόση.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν σταθερό ΣΔ, σημεία περιφερικής νευροπάθειας και ανέφεραν τουλάχιστον μέτριο πόνο για τουλάχιστον 3 μήνες.

- Κλίμακες

Κλίμακα 13 λέξεων για περιγραφή έντασης πόνου.

Εκτίμηση της ανακούφισης από τον πόνο με την Global Rating of Pain Relief (GRPR).

Εκτίμηση της διάθεσης με το Hamilton depression scale (HAMD).

- Αποτελέσματα

Η φλουοξετίνη δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερη του placebo στη μείωση του πόνου στο GRPR και στην κλίμακα των λέξεων.

Οι βαθμολογίες στο HAMD μειώθηκαν σημαντικά με την φλουοξετίνη.

Εμφανίστηκε μεγαλύτερη αναλγητική δράση στους καταθλιπτικούς ασθενείς.

Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ συγκέντρωσης στο πλάσμα του φαρμάκου και αναλγητική δράσης.

Κεφαλαλγία , αϋπνία και υπεριδρωσία ήταν οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της φλουοξετίνης..

- Σχολιασμός

Οι μέθοδοι τυχαιοποίησης και απόκρυψης δεν περιγράφονται.

Αυτή η μελέτη διεξήχθη παράλληλα με μια δεύτερη διπλή τυφλή μελέτη που συνέκρινε την αμιτριπυλίνη με την δεσιπραμίνη. Οι ασθενείς εντάσσονταν τυχαία σε οποιαδήποτε από τις 2 μελέτες με την εξαίρεση των ασθενών οι οποίοι είχαν εμφανίσει κάποιο ανεπιθύμητο συμβάν ή είχαν αντένδειξη λήψης κάποιου από τα προς μελέτη φάρμακα. Πιθανό σφάλμα επιλογής.

Ασθενείς που είχαν λάβει παλαιότερα αμιτριπυλίνη ή δεσιπραμίνη δεν αποκλείστηκαν.

Μία δόση την ημέρα ενός αναλγητικού επιτρεπόταν. Δεν προσδιορίζεται ποια αναλγητικά επιτρέπονταν , ούτε καταγράφηκε η κατανάλωσή τους.

Δεν παρατηρήθηκαν period ή carry over effects.

3.2.6.3. Sindrup et al. 1992 (81)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή , τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη , με crossover σχεδιασμό μελέτη .

Σύγκριση σιταλοπράμης 40 mg έναντι placebo.

18 συμμετέχοντες.

Δύο θεραπευτικές περίοδοι 3 εβδομάδων με παρεμβαλλόμενη περίοδο ξεπλύματος τουλάχιστον 1 εβδομάδας.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν τουλάχιστον 1 σύμπτωμα νευροπάθειας για τουλάχιστον 1 έτος και σημεία περιφερικής νευροπάθειας.

- Κλίμακες

Κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων ασθενούς.

Κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων παρατηρητή.

- Αποτελέσματα

Η σιταλοπράμη ήταν ανώτερη στη μείωση του πόνου έναντι του placebo τόσο στη κλίμακα του ασθενούς όσο και στην κλίμακα του παρατηρητή (διαφορά στατιστικά σημαντική).

Δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης στο πλάσμα και της αναλγητικής δράσης.

Η σιταλοπράμη είχε στατιστικά σημαντικά περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το placebo.

- Σχολιασμός

Η μέθοδος της τυχαιοποίησης δεν περιγράφεται. Η μέθοδος της απόκρυψης περιγράφεται (πανομοιότυπα δισκία).

Δεν υπήρχε order ή residual effect.

1 ασθενής είχε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα και αποκλείστηκε (πιθανή έλλειψη συμμόρφωσης).

1 ασθενής είχε υψηλές συγκεντρώσεις σιταλοπράμης και στα 2 σκέλη της μελέτης (πιθανά χορήγηση λάθους kit θεραπείας).

3.2.7. Δουλοξετίνη

3 μελέτες σχετικές με την χρήση της δουλοξετίνης στην ΠΔΝ πληρούσαν τα κριτήρια της ανασκόπησης , οι οποίες καταγράφονται στον Πίνακα 9:

3.2.7.1. Goldstein et al. 2005 ⁽⁸²⁾

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή , τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη , παράλληλη μελέτη .

Σύγκριση δουλοξετίνης 20 mg έναντι δουλοξετίνης 60 mg έναντι δουλοξετίνης 120 mg έναντι placebo.

457 συμμετέχοντες.

Θεραπευτική περίοδος 12 εβδομάδων.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικες , με καθημερινό πόνο λόγω πολυνευροπάθειας για τουλάχιστον 6 μήνες , ≥ 3 στο Michigan Neuropathy Screening Instrument και ≥ 4 μέση βαθμολογία πόνου 24ώρου σε κλίμακα Likert 11 σημείων .

4 g ακεταμινοφαίνης την ημέρα επιτρεπόταν ως θεραπεία διάσωσης.

- Κλίμακες

Εβδομαδιαία μέση μεταβολή στην κλίμακα Likert 24ώρου.

Ένταση χειρότερου πόνου το τελευταίο 24ωρο.

Μέση ένταση πόνου κατά την νύκτα.

Κατανάλωση ακεταμινοφαίνης το 24 ωρο.

Μέση ημερήσια και νυκτερινή ένταση πόνου.

Οι τομείς της έντασης και της επίδρασης του πόνου στην λειτουργικότητα στο Brief Pain Inventory (BPI)

Εκτίμηση της έντασης από τον ιατρό και τον ασθενή [Clinical και Patient Global Impression of Severity (CGI-S and PGI-S αντίστοιχα)].

Το αισθητικό τμήμα του SF-MPQ

Δυναμική αλλοδυνία

SF-36 Health Status Survey και EQ-5D για την ποιότητα ζωής.

Beck Depression and Anxiety Inventory II (BDI and BAI αντίστοιχα) για εκτίμηση της κατάθλιψης και του άγχους.

- Παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη μείωση το πόνου στο 24ωρο. Οι δόσεις των 60 και 120 ήταν στατιστικά σημαντικά αποτελεσματικότερες του placebo , ενώ των 20 mg όχι . Οι δόσεις των 60 και 120 mg δεν διέφεραν μεταξύ τους..

Οι δόσεις των 60 και 120 mg ήταν ανώτερες του placebo στις βαθμολογίες της έντασης του χειρότερου πόνου, του μέσου νυκτερινού πόνου καθώς και στα BPI , CGI-S , PGI-S και SF MPQ.

Οι ασθενείς σε 60 και 120 mg κατανάλωσαν στατιστικά σημαντικά λιγότερη ακεταμινοφαίνη.

Οι βαθμολογίες στα SF-36 , στο EQ-5D και στον τομέα της επίδρασης του πόνου στην λειτουργικότητα στο BPI ήταν χαμηλότερες στους ασθενείς που έλαβαν 60 και 120 mg δουλοξετίνης ως προς αυτούς που έλαβαν placebo , υποδηλώνοντας βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Υπνηλία και δυσκοιλιότητα ήταν συχνές στην ομάδα των 60 mg και αντιχολινεργικές εκδηλώσεις , ναυτία , ανορεξία , μειωμένη όρεξη και αδυναμία στην ομάδα των 120 mg.

Η ανάλυση διαδρομών (path analysis) έδειξε ότι η αναλγητική δράση της δουλοξετίνης δεν οφείλεται στην βελτίωση της διάθεσης και του άγχους.

- Σχολιασμός

Οι μέθοδοι τυχαιοποίησης και απόκρυψης περιγράφονται.

3.2.7.2. Raskin et al. 2005 (83)

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή , τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη , παράλληλη μελέτη .

Σύγκριση δουλοξετίνης 60 mg έναντι δουλοξετίνης 120 mg έναντι placebo.

348 συμμετέχοντες.

Θεραπευτική περίοδος 12 εβδομάδων, σταθερής δοσολογίας.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικες με πόνο λόγω αμφοτερόπλευρης περιφερικής νευροπάθειας λόγω ΣΔ τύπου 1 ή 2, με τον πόνο να ξεκινά από τα κάτω άκρα σχετικά συμμετρικά , καθημερινό πόνο για τουλάχιστον 6 μήνες, ≥ 3 στο Michigan Neuropathy Screening Instrument και ≥ 4 σε κλίμακα Likert 11 σημείων.

4 g ακεταμινοφαίνης και 325 mg ασπιρίνης επιτρέπονταν ως θεραπεία διάσωσης και για την προστασία από αρτηριοσκληρωτική νόσο αντίστοιχα.

- Κλίμακες

Μεταβολή στην μέση εβδομαδιαία βαθμολογία σε κλίμακα Likert 24ώρου (24h Likert Scale).

Χειρότερος πόνος και νυκτερινός πόνος το 24ωρο.

Brief Pain Inventory (BPI) και Short Form McGill Pain Questionnaire (SF MPQ).

Ο τομέας επίδρασης στην λειτουργικότητα του BPI.

Δυναμική αλλοδυνία

Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) για εκτίμηση της κατάθλιψης.

Εκτίμηση της έντασης και της βελτίωσης του πόνου από τον ιατρό και τον ασθενή αντίστοιχα [Clinician Global Impression of Severity(CGI-S) και Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)].

Καθημερινή κατανάλωση ακεταμινοφαίνης.

- **Αποτελέσματα**

Τόσο η δόση των 60 mg όσο και η δόση των 120 mg ήταν στατιστικά σημαντικά ανώτερες του placebo σε όλες τις κλίμακες της μελέτης με την εξαίρεση του HAMD και της δυναμικής αλλοδυνίας (το HAMD κατά την έναρξη ήταν πολύ χαμηλό καθώς η μελέτη αφορούσε μη καταθλιπτικούς ασθενείς).

Οι δόσεις των 60 mg και 120 mg δεν διέφεραν μεταξύ τους.

Η αποτελεσματικότητα ήταν εμφανής από την πρώτη εβδομάδα.

Η κατανάλωση ακεταμινοφαίνης ήταν μικρότερη τόσο στα 120 mg (στατιστικά σημαντικά) όσο και στα 60 mg (στατιστικά μη σημαντικά) σε σχέση με το placebo.

Η ανάλυση διαδρομών (path analysis) απέδειξε ότι η αναλγητική δράση δεν οφειλόταν στην βελτίωση της κατάθλιψης ή του άγχους.

Δεν υπήρχαν σοβαρά καρδιαγγειακά συμβάντα με την δουλοξετίνη.

Ναυτία, υπνηλία, υπερίδρωση και ανορεξία ήταν συνηθέστερες στην δουλοξετίνη.

Υπήρχαν σημαντικά περισσότερες αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών με την δουλοξετίνη.

- **Σχολιασμός**

Οι μέθοδοι τυχαιοποίησης και απόκρυψης περιγράφονται.

3.2.7.3. Wernicke et al. 2006 (84)

- **Σχεδιασμός**

Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη, παράλληλη μελέτη.

Σύγκριση δουλοξετίνης 60 mg έναντι 120 mg έναντι placebo.

334 συμμετέχοντες.

Θεραπευτική περίοδος 12 εβδομάδων, σταθερής δοσολογίας.

- **Κριτήρια ένταξης**

Οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικες με πόνο λόγω αμφοτερόπλευρης περιφερικής νευροπάθειας λόγω ΣΔ τύπου 1 ή 2, με τον πόνο να ξεκινά από τα κάτω άκρα σχετικά συμμετρικά, καθημερινό πόνο για τουλάχιστον 6 μήνες, ≥ 3 στο Michigan Neuropathy Screening Instrument και ≥ 4 σε κλίμακα Likert 11 σημείων.

4 g ακεταμινοφαίνης και 325 mg ασπιρίνης επιτρέπονταν ως θεραπεία διάσωσης και για την προστασία από αρτηριοσκληρωτική νόσο αντίστοιχα.

- **Κλίμακες**

Μεταβολή στην μέση εβδομαδιαία βαθμολογία σε κλίμακα Likert 24ώρου (24h Likert Scale).

Χειρότερος πόνος και νυκτερινός πόνος το 24ωρο.

Brief Pain Inventory (BPI) και Short Form McGill Pain Questionnaire (SF MPQ).

Ο τομέας επίδρασης στην λειτουργικότητα του BPI.

Δυναμική αλλοδυνία.

Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) για εκτίμηση της κατάθλιψης.

Εκτίμηση της έντασης και της βελτίωσης του πόνου από τον ιατρό και τον ασθενή αντίστοιχα [Clinician Global Impression of Severity(CGI-S) και Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)].

Καθημερινή κατανάλωση ακεταμινοφαίνης.

- Αποτελέσματα

Τόσο τα 60 όσο και τα 120 ήταν σημαντικά ανώτερα του placebo σε όλες τις κλίμακες εκτός του HAMD και της δυναμικής αλλοδυνίας (οι βαθμολογίες στο HAMD κατά την έναρξη της μελέτης ήταν χαμηλά αφού μόνο μη καταθλιπτικοί ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη).

Η αποτελεσματικότητα της δουλοξετίνης ήταν εμφανής από την πρώτη εβδομάδα..

Η κατανάλωση ακεταμινοφαίνης στα 120 mg ήταν σημαντικά μικρότερη τόσο από τα 60 mg όσο και από το placebo.

Οι βαθμολογίες HAMD ήταν σημαντικά χαμηλότερες στο τέλος της μελέτης με το placebo σε σχέση με την ομάδα της δουλοξετίνης 120 mg.

Ναυτία, κόπωση, υπνηλία ,υπεριδρωσία και ξηροστομία ήταν σημαντικά συχνότερες στις ομάδες των 120 και 60 mg.

Επιπρόσθετα τα 120 mg προκάλεσαν συχνότερα δυσκοιλιότητα , αϋπνία , κόπωση , μειωμένη όρεξη, τρόμο και στυτική δυσλειτουργία ενώ τα 60 mg ζάλη , και διάρροιες.

- Σχολιασμός

Οι μέθοδοι τυχαιοποίησης και απόκρυψης περιγράφονται.

Υπήρχε αλληλεπίδραση θεραπείας – ερευνητή σε έναν ερευνητή , η οποία αφορούσε όλες τις κλίμακες. Τα δεδομένα από αυτόν τον ερευνητή έδειξαν ότι υπήρχε επιδείνωση σε όλες τις κλίμακες στους ασθενείς που λάμβαναν δουλοξετίνη 120 mg ενώ οι ασθενείς υπό placebo βελτιώνονταν. Η εξαίρεση αυτού του ερευνητή από την στατιστική ανάλυση δεν επηρέασε τα αποτελέσματα της μελέτης.

3.2.8. Βενλαφαζίνη

2 μελέτες σχετικές με την χρήση της βενλαφαζίνης στην ΠΔΝ πληρούσαν τα κριτήρια της ανασκόπησης ,οι οποίες καταγράφονται στον Πίνακα 10.

3.2.8.1. Rowbotham et al. 2004 ⁽⁸⁵⁾

- Σχεδιασμός

Διπλή τυφλή , τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη , παράλληλη μελέτη.

Σύγκριση βενλαφαζίνης 75 mg έναντι βενλαφαζίνης 150-225 mg έναντι placebo.

245 συμμετέχοντες.

Διάρκεια θεραπευτικής περιόδου 6 εβδομάδες (3 για τιτλοποίηση , 3 σταθερή δόση)

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικες με σταθερό ΣΔ τύπου 1 ή 2 , συμπτωματική περιφερική νευροπάθεια λόγω του διαβήτη , καθημερινό πόνο συμβατό με αμφοτερόπλευρη , διάχυτη , περιφερική νευροπάθεια τουλάχιστον μέτριας έντασης για τουλάχιστον 3 μήνες και βαθμολογία ≥ 40 στο VAS- ένταση πόνου.

- Κλίμακες

VAS-ένταση πόνου, VAS-ανακούφιση από τον πόνο.

Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S), Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I).

Patient Global Rating of Pain Relief (PGRPR)

Beck Depression Inventory (BDI) και Raskin Depression Scale (RDS) για εκτίμηση της κατάθλιψης

- Αποτελέσματα.

Τα 150-225 ήταν σημαντικά ανώτερα των 75 mg και του placebo σε όλες ανεξαιρέτως τις κλίμακες.

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της βενλαφαζίνης ήταν η ναυτία , δυσπεψία, εφίδρωση, υπνηλία και αϋπνία..

Τα 75 mg προκάλεσαν συχνότερα ορθοστατική υπόταση , ενώ και τα 150-225 mg προκάλεσαν συχνότερα ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες.

- Σχολιασμός

Η μέθοδος της τυχαιοποίησης δεν περιγράφεται. Η μέθοδος της απόκρυψης περιγράφεται (πανομοιότυπα δισκία).

Μία δόση από ένα αναλγητικό επιτρεπόταν στην μελέτη . Δεν μετρήθηκε η κατανάλωση του αναλγητικού αυτού.

3.2.8.2. Karidoglu et al. 2008 (86)

- Σχεδιασμός

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη , παράλληλη μελέτη.

Σύγκριση βενλαφαζίνης 37.5-150 mg έναντι placebo.

60 συμμετέχοντες.

Θεραπευτική περίοδος 8 εβδομάδων με 75 mg. Σε περίπτωση μέτριας προς σοβαρής ναυτίας η δόσης μειωνόταν στα 37.5 mg. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης η δόση αυξανόταν στα 150 mg.

- Κριτήρια ένταξης

Οι συμμετέχοντες είχαν πόνο στα άνω ή κάτω άκρα για τουλάχιστον 6 μήνες, VAS \geq 40 mm , γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη < 11 καμία προηγούμενη θεραπεία για την διαβητική νευροπάθεια και ΣΔ τύπου 2 αποκλειστικά.

- Κλίμακες

VAS για ένταση πόνου από το Short Form McGill Questionnaire (SF-MPQ)

Αριθμητική αναλογική κλίμακα για την ένταση του πόνου (NAS)

- Αποτελέσματα

26 από τους 30 ασθενείς έλαβαν 75 mg βενλαφαζίνη (3 ασθενείς έλαβαν 37.5 και 1 έλαβε 150 mg).

Η βενλαφαζίνη ήταν σημαντικά ανώτερη του placebo στην μείωση της έντασης του πόνου και είχε σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης.

Η αναλγητική δράση της βενλαφαζίνης ήταν εμφανής από την δεύτερη εβδομάδα της χορήγησής της.

- Σχολιασμός

Η μέθοδος της τυχαιοποίησης περιγράφεται (μέθοδος της ρίψης κέρματος).

Η μελέτη δεν ήταν τυφλή.

Δεν περιγράφηκαν ανεπιθύμητα συμβάντα.

3.3. Υπολογισμός NNT και NNH

3.3.1. NNT και NNH μελετών

Το NNT και NNH κάθε μελέτης ξεχωριστά καταγράφονται στον Πίνακα 11.

3.3.1.1. Αμιτριπτυλίνη

Τέσσερις μελέτες αμιτριπτυλίνης ήταν ελεγχόμενες με placebo και χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του NNT και NNH. Από αυτές οι δύο ήταν παράλληλου και οι υπόλοιπες δύο crossover σχεδιασμού. Η μελέτη του Max et al. ⁽⁷¹⁾ αφορούσε σε σύγκριση αμιτριπτυλίνης με δεσιπραμίνη και δεν ήταν ελεγχόμενη με placebo , συνεπώς εξαιρέθηκε από την ανάλυση αυτή.

156 ασθενείς έλαβαν αμιτριπτυλίνη και 149 ασθενείς έλαβαν placebo.

Το NNT αμιτριπτυλίνης κυμαινόταν από 1 έως 6.1 . Το NNH_{ΑΠ} ήταν 33.6 στη μελέτη της Pfizer. Τα NNH_{ΑΑ} κυμαίνονταν από 7.4 έως ∞ , ενώ τα NNH_{ΑΣ} από 4.8 έως 12.3 .

3.3.1.2. Ιμιπραμίνη

Πέντε μελέτες ιμιπραμίνης ήταν ελεγχόμενες με placebo και χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του NNT και NNH. Από αυτές η μία ήταν παράλληλου και οι υπόλοιπες τέσσερις crossover σχεδιασμού. Οι μελέτες των Sindrup et al. 1992 ⁽⁷⁷⁾ , Sindrup et al. 1990⁽⁷⁶⁾ και Sindrup et al. 1989 ⁽⁷⁵⁾ χρησιμοποιούσαν ως μέτρο αποτελεσματικότητας κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων (μεταξύ των οποίων και ο πόνος). Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον πόνο αποκλειστικά , συνεπώς δεν μπόρεσε να υπολογιστεί NNT βάσει αυτών των μελετών. Όπου όμως οι ανωτέρω μελέτες περιλάμβαναν δεδομένα ασφάλειας , αυτά χρησιμοποιήθηκαν στον υπολογισμό του NNH.

95 ασθενείς έλαβαν αμιτριπτυλίνη και 96 ασθενείς έλαβαν placebo.

Το NNT μιπραμίνης κυμαινόταν από 1 έως 1.7. Τα NNH_{AA} κυμαίνονταν από 5.2 έως ∞ , ενώ τα NNH_{AS} ήταν 1.4 .

3.3.1.3. Δεσιπραμίνη

Δύο μελέτες δεσιπραμίνης ήταν ελεγχόμενες με placebo και χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του NNT και NNH. Η μελέτη του Max et al. 1992 ⁽⁷¹⁾ αφορούσε σύγκριση αμιτριπτυλίνης με δεσιπραμίνη και δεν ήταν ελεγχόμενη με placebo , συνεπώς δεν χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση αυτή. Από τις υπόλοιπες και οι δύο ήταν crossover σχεδιασμού. Η μελέτη των Sindrup et al. 1990 ⁽⁷⁸⁾ χρησιμοποιούσε ως μέτρο αποτελεσματικότητας κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων (μεταξύ των οποίων και ο πόνος). Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον πόνο αποκλειστικά , συνεπώς δεν μπόρεσε να υπολογιστεί NNT βάσει αυτής της μελέτης. Όπου όμως η ανωτέρω μελέτη περιελάμβανε δεδομένα ασφάλειας , αυτά χρησιμοποιήθηκαν στον υπολογισμό του NNH.

50 ασθενείς έλαβαν δεσιπραμίνη και 50 ασθενείς έλαβαν placebo.

Το NNT δεσιπραμίνης ήταν 2.2 . Τα NNH_{AA} κυμαίνονταν από 8.7 έως 24 , ενώ το NNH_{AS} ήταν 20 .

3.3.1.4. Κλομιπραμίνη

Μία μελέτη κλομιπραμίνης ⁽⁷⁸⁾ ήταν ελεγχόμενη με placebo και χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του NNH. Ήταν crossover σχεδιασμού. Επειδή χρησιμοποιούσε ως μέτρο αποτελεσματικότητας κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων (μεταξύ των οποίων και ο πόνος) και δεν υπάρχουν δεδομένα για τον πόνο αποκλειστικά , δεν μπόρεσε να υπολογιστεί NNT βάσει αυτής της μελέτης.

26 ασθενείς έλαβαν δεσιπραμίνη και 26 ασθενείς έλαβαν placebo.

Το NNH_{AA} ήταν 8.7.

3.3.1.5. Νορτριπτυλίνη

Μία μελέτη νορτριπτυλίνης ⁽⁸⁰⁾ ήταν ελεγχόμενη με placebo και χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του NNT και NNH. Ήταν crossover σχεδιασμού.

24 ασθενείς έλαβαν νοτριπτυλίνη και 24 ασθενείς έλαβαν placebo.

Το NNT νοτριπτυλίνης ήταν 1.2 . Το NNH_{AA} ήταν ∞ , ενώ το NNH_{AS} ήταν 1.8 .

3.3.1.6. Σιταλοπράμη

Μία μελέτη σιταλοπράμης ⁽⁸¹⁾ ήταν ελεγχόμενη με placebo και χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του NNT και NNH. Ήταν crossover σχεδιασμού. Χρησιμοποιούσε ως μέτρο αποτελεσματικότητας κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων (μεταξύ των οποίων και ο πόνος). Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον πόνο αποκλειστικά , συνεπώς δεν μπόρεσε να υπολογιστεί NNT βάσει αυτής της μελέτης.

18 ασθενείς έλαβαν σιταλοπράμη και 18 ασθενείς έλαβαν placebo.

Το NNH_{AA} ήταν -9 .

3.3.1.7. Φλουοξετίνη

Μία μελέτη φλουοξετίνης ⁽⁷¹⁾ ήταν ελεγχόμενη με placebo και χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του NNT και NNH. Ήταν crossover σχεδιασμού.

54 ασθενείς έλαβαν φλουοξετίνη και 54 ασθενείς έλαβαν placebo.

Το NNT φλουοξετίνης ήταν 15.3. Το NNH_{AA} ήταν 54 , ενώ το NNH_{AS} ήταν -18 .

3.3.1.8. Παροξετίνη

Μία μελέτη παροξετίνης ⁽⁷⁶⁾ ήταν ελεγχόμενη με placebo και χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του NNH. Ήταν crossover σχεδιασμού. Χρησιμοποιούσε ως μέτρο αποτελεσματικότητας κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων (μεταξύ των οποίων και ο πόνος).

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τον πόνο αποκλειστικά , συνεπώς δεν μπόρεσε να υπολογιστεί NNT βάσει αυτής της μελέτης.

26 ασθενείς έλαβαν παροξετίνη και 26 ασθενείς έλαβαν placebo.

Το NNH_{AA} ήταν ∞ .

3.3.1.9. Δουλοξετίνη

Τρεις μελέτες δουλοξετίνης ήταν ελεγχόμενες με placebo και χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του NNT και NNH. Όλες ήταν παράλληλου σχεδιασμού.

800 ασθενείς έλαβαν δουλοξετίνη και 339 ασθενείς έλαβαν placebo.

Το NNT δουλοξετίνης κυμαινόταν από 4.7 έως 7.0 . Τα NNH_{API} κυμαίνονταν από 15.2 έως 197.6. Τα NNH_{AA} κυμαίνονταν από 11.2 έως 17.8 , ενώ τα NNH_{AS} από 6.9 έως 7.8 .

3.3.1.10. Βενλαφαξίνη

Δύο μελέτες βενλαφαξίνης ήταν ελεγχόμενες με placebo και χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του NNT και NNH. Ήταν παράλληλου σχεδιασμού. Η μία ⁽⁸⁶⁾ δεν ήταν τυφλή μελέτη.

194 ασθενείς έλαβαν βενλαφαξίνη και 111 ασθενείς έλαβαν placebo.

Το NNT βενλαφαξίνης κυμαινόταν από 1.5 έως 8.0 . Τα NNH_{API} κυμαίνονταν από 27.9 έως ∞ . Τα NNH_{AA} κυμαίνονταν από 20.5 έως ∞ , ενώ τα NNH_{AS} από 3.0 έως 7.5 .

.

3.3.2. NNT και NNH φαρμάκων

Τα NNT και NNH για κάθε δοσολογία φαρμάκου καθώς και για κάθε φάρμακο ανάλογα με την δοσολογία αλλά και ανεξαρτήτως δοσολογίας καταγράφονται στον Πίνακα 12 .

3.3.2.1. NNT

Τα αποτελεσματικότερα των φαρμάκων βάσει NNT είναι η μιπραμίνη και η νορτριπτυλίνη (NNT = 1.2). Ακολουθεί η δεσιπραμίνη (NNT = 2.2) και η αμιτριπτυλίνη (NNT = 2.7). Όλα τα προαναφερθέντα ανήκουν στην κατηγορία των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Ακολουθούν σε αποτελεσματικότητα οι νεότεροι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης (SNRI's) , η βενλαφαξίνη (NNT = 4.5) και η δουλοξετίνη (NNT = 5.3). Τέλος λιγότερο αποτελεσματική είναι η φλουοξετίνη (NNT = 15.3) , ο μόνος εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI).

3.3.2.2. NNH βάσει των συνολικών αποσύρσεων

Όσον αφορά τις συνολικές αποσύρσεις , ασφαλέστερη ήταν η αμιτριπτυλίνη ($NNH_{\text{ΑΠ}} = 33.6$) , με την δουλοξετίνη ($NNH_{\text{ΑΠ}} = 30.9$) και την βενλαφαξίνη ($NNH_{\text{ΑΠ}} = 21.1$) να ακολουθούν. Δεν υπήρχαν δεδομένα από τα υπόλοιπα φάρμακα για τον υπολογισμό του $NNH_{\text{ΑΠ}}$ τους.

3.3.2.3. NNH βάσει αποσύρσεων λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων

Στις αποσύρσεις από τις μελέτες εξαιτίας ανεπιθύμητων συμβάντων , ασφαλέστερη ήταν η σιταλοπράμη με $NNH_{\text{ΑΑ}} = -9$,(το αρνητικό πρόσημο υποδηλώνει ότι ήταν ασφαλέστερη του placebo). Ακολουθούν η παροξετίνη και η νορτριπτυλίνη που δεν διέφεραν καθόλου από το placebo. ($NNH_{\text{ΑΑ}} = \infty$). Λιγότερο ασφαλή είναι η φλουοξετίνη ($NNH_{\text{ΑΑ}} = 54$) , η βενλαφαξίνη ($NNH_{\text{ΑΑ}} = 22$) , η μιπραμίνη ($NNH_{\text{ΑΑ}} = 19.2$) , η δουλοξετίνη ($NNH_{\text{ΑΑ}} = 13.8$) , η δεσιπραμίνη ($NNH_{\text{ΑΑ}} = 12.5$) και τέλος η αμιτριπτυλίνη ($NNH_{\text{ΑΑ}} = 12.3$).

3.3.2.4. NNH βάσει ανεπιθύμητων συμβάντων

Όσον αφορά την ασφάλεια βάσει των ανεπιθύμητων συμβάντων , ασφαλέστερη όλων ήταν η φλουοξετίνη με $NNH_{\text{ΑΣ}} = -27$, (το αρνητικό πρόσημο υποδηλώνει ότι είναι ασφαλέστερη του placebo). Ακολουθούν η δεσιπραμίνη ($NNH_{\text{ΑΣ}} = -20$) , η δουλοξετίνη ($NNH_{\text{ΑΣ}} = 7,2$) , η αμιτριπτυλίνη ($NNH_{\text{ΑΣ}} = 6$) , η βενλαφαξίνη ($NNH_{\text{ΑΣ}} = 4$) , η νορτριπτυλίνη ($NNH_{\text{ΑΣ}} = 2.2$) και τέλος η μιπραμίνη ($NNH_{\text{ΑΣ}} = 1.4$).

3.3.2.5. NNT και NNH ανάλογα με την δοσολογία φαρμάκου

Στοιχεία για την αποτελεσματικότητα διαφόρων δοσολογιών φαρμάκων υπάρχουν μόνο για την αμιτριπτυλίνη, την δουλοξετίνη και την βενλαφαζίνη

3.3.2.5.1. Αμιτριπτυλίνη

Η αποτελεσματικότητα της αμιτριπτυλίνης δεν φαίνεται να είναι αυστηρά δοσοεξαρτώμενη. Η δόσεις των 100 και 150 mg (NNT = 1, NNT = 2.1 αντίστοιχα) υπερέρχουν των 75 mg (NNT = 4.7). Η δόση των 100 mg είχε χαμηλότερο NNT των 150 mg. Όσον αφορά τις αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών και τις ανεπιθύμητες ενέργειες οι δόσεις των 100 και 150 mg ήταν ασφαλέστερες των 75 mg.

3.3.2.5.2. Δουλοξετίνη

Η αποτελεσματικότητα της δουλοξετίνης φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη με τα NNT για τις δόσεις των 20 mg, 60 mg και 120 mg να είναι 6.6, 5.1 και 5.0 αντίστοιχα. Επίσης οι συνολικές αποσύρσεις και οι αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών φαίνεται να αυξάνονται με την αύξηση της δοσολογίας, αν και ακόμα και η δόση των 120 mg είναι αρκετά ασφαλής (NNH_{ΑΠ} = 16.5 και NNH_{ΑΑ} = 8.8). Η δόση των 20 mg ήταν ασφαλέστερη του placebo με NNH < 0. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα δεν διέφεραν μεταξύ των 60 και 120 mg. (NNH_{ΑΣ} = 6.9 και 7.5 αντίστοιχα)

3.3.2.5.3. Βενλαφαζίνη

Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαζίνης φαίνεται να αυξάνει με την αύξηση της δοσολογίας, με τα 75 mg να έχουν NNT = 4.8 και τα 150-225 mg NNT = 4.7. Πρέπει να συνυπολογιστεί η μεγάλη διαφορά στο NNT για την δόση των 75 mg μεταξύ των 2 μελετών που ερευνούν το θέμα αυτό. (NNT = 1.5 κατά Karidoglu et al. και NNT = 26.7 κατά Rowbotham et al.). Οι συνολικές αποσύρσεις και οι αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων φαίνεται να αυξάνουν με την αύξηση της δόσης, ενώ η δόση των 75 mg φαίνεται να προκαλεί περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα από τα 150-225 mg (με NNH_{ΑΣ} = 5.5 και NNH_{ΑΣ} = 7.1).

3.3.3. NNT και NNH των SSRI's και SNRI's συνολικά

Τα NNT και NNH για τα SNRI's και τα SSRI's ως κατηγορίες φαρμάκων καταγράφονται στον πίνακα 13 .

Τα SNRI's φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικά ως κατηγορία φαρμάκων από τα SSRI's, με NNT = 3.83 και 15,33 αντίστοιχα. Συνεπώς για κάθε τέσσερις ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια που λαμβάνουν SNRI , ένας ασθενής βελτιώνεται κατά 50%, ενώ ο αντίστοιχος αριθμός για τα SSRI's είναι ένας ασθενής για περίπου δεκαπέντε ασθενείς.

Τα συνολικά δεδομένα από τα SSRI's υποδεικνύουν την ασφάλειά τους .Συνολικά είναι ασφαλέστερα των SNRI's , ενώ στις μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια αυτής της ανασκόπησης ήταν ασφαλέστερα του placebo με $NNH_{AA} = -98$ και $NNH_{AS} = -18$. Τα SNRI's ήταν επίσης αρκετά ασφαλή όσον αφορά τις συνολικές αποσύρσεις και τις αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων , με $NNH_{AΠ} = 28.67$ και $NNH_{AA} = 14.63$. Παρ'όλα αυτά προκαλούν αρκετά συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες ($NNH_{AS} = 4.81$).

4. Συζήτηση

Η ανασκόπηση του συνόλου των μελετών που αποτέλεσαν αντικείμενο αυτής της εργασίας παρείχε πολλές χρήσιμες πληροφορίες.

Σε ένα πρώτο επίπεδο, χαρακτηριστική είναι η μεγάλη ετερογένεια των μελετών όσον αφορά τον σχεδιασμό τους. Πρακτικά όλες οι παλαιότερες μελέτες που αφορούσαν τα κλασικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη, μιπραμίνη, δεσιπραμίνη, κλομιπραμίνη, νοτριπτυλίνη) και τα SSRI's (σιταλοπράμη, φλουοξετίνη, παροξετίνη) έχουν crossover σχεδιασμό. Οι μόνες μελέτες που έχουν παράλληλο σχεδιασμό είναι αυτές που αφορούν τα νεότερα SNRI's καθώς και δύο μελέτες που αφορούν την αμιτριπτυλίνη (Pfizer 2007 και Turkington 1980).

Τα δύο βασικά πλεονεκτήματα των crossover μελετών αποτελούν το γεγονός ότι πρακτικά στα σκέλη της μελέτης συμμετέχει ο ίδιος πληθυσμός, (συνεπώς δεν μπορούν να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα πιθανές διαφορές στα δημογραφικά ή στα χαρακτηριστικά της νόσου των συμμετεχόντων) και το γεγονός ότι απαιτείται πρακτικά ο μισός αριθμός συμμετεχόντων σε σχέση με μια αντίστοιχη μελέτη παράλληλου τύπου, (με προφανείς θετικές συνέπειες στο κόστος και την διάρκεια μιας μελέτης). Παρ'όλα αυτά εμφανίζουν δύο βασικά μειονεκτήματα: καταρχήν το order effect, δηλαδή την αλλοίωση των αποτελεσμάτων λόγω της σειράς με την οποία υποβάλλονται οι συμμετέχοντες στα σκέλη της μελέτης και το residual effect, δηλαδή την αλλοίωση των αποτελεσμάτων λόγω της παραμονής υπολειπόμενης δράσης του φαρμάκου από το πρώτο σκέλος κατά την μετάβαση στο δεύτερο σκέλος. Για τον λόγο αυτό οι νεότερες μελέτες επιλέγονται να είναι συνήθως παράλληλου τύπου.

Στις περισσότερες από τις μελέτες crossover σχεδιασμού της ανασκόπησης αυτής τα order effect και το residual effect είχαν ελεγχθεί στατιστικά και δεν ήταν σημαντικά κατά τους συγγραφείς. Παρ'όλα αυτά είναι βέβαιο ότι μια καλά σχεδιασμένη

παράλληλου τύπου μελέτη υπερέχει σε αξιοπιστία των crossover μελετών. Ταυτόχρονα , οι περισσότερες crossover μελέτες της ανασκόπησης αυτής περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών , σε αντίθεση με τις παράλληλου τύπου που περιλαμβάνουν πολύ περισσότερους και συνεπώς μπορούν να παρέχουν πιο αξιόπιστα αποτελέσματα.

Συνεπώς πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αυτής της ανασκόπησης ότι πρακτικά μόνο η δουλοξετίνη και σε μικρότερο βαθμό η βενλαφαζίνη έχουν μελετηθεί σε σημαντικό αριθμό ασθενών, (1100 και 300 περίπου αντίστοιχα) με παράλληλου τύπου μελέτες. Επίσης η αμιτριπτυλίνη έχει μελετηθεί σε 4 μελέτες (εκ των οποίων οι δύο παράλληλες) με 200 περίπου συνολικά ασθενείς. Όλα τα υπόλοιπα αντικαταθλιπτικά στηρίζουν τα δεδομένα τους σε crossover μελέτες με συνολικά λιγότερους από 100 ασθενείς για το κάθε φάρμακο.

Συμπερασματικά η αξιοπιστία των αποτελεσμάτων για την δουλοξετίνη , την βενλαφαζίνη και την αμιτριπτυλίνη υπερέχει αυτής όλων των υπόλοιπων αντικαταθλιπτικών. Τα πολύ χαμηλά NNT των περισσότερων τρικυκλικών (ιμιπραμίνη, δεσιπραμίνη, νορτριπτυλίνη) πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή , καθώς μόνο η διενέργεια περισσότερων μελετών μπορεί να τα επιβεβαιώσει.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους, από την σύγκριση των NNT και NNH των αντικαταθλιπτικών αυτής της μελέτης προκύπτει ότι τα αποτελεσματικότερα είναι κατά σειρά η ιμιπραμίνη και η νορτριπτυλίνη (NNT=1 περίπου), ακολουθούν η δεσιπραμίνη και η αμιτριπτυλίνη (NNT=2.5 περίπου) , εν συνεχεία η βενλαφαζίνη με την δουλοξετίνη (NNT=5 περίπου) και τέλος η φλουοξετίνη (NNT=15).

Το μόνο έως τώρα εγκεκριμένο από το FDA αντικαταθλιπτικό στην διαβητική νευροπάθεια είναι η δουλοξετίνη. Από την σύγκριση των NNT προκύπτει ότι τα παλαιότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά πιθανώς να είναι εξίσου ή και περισσότερο αποτελεσματικά της δουλοξετίνης . Ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης το γεγονός ότι η βενλαφαζίνη σε δόσεις 150 mg και άνω φαίνεται επίσης να υπερέχει της δουλοξετίνης σε αποτελεσματικότητα.

Όσον αφορά την ασφάλεια των αντικαταθλιπτικών, καλύτερο δείκτη στην καθημερινή κλινική πράξη πιθανώς αποτελεί το NNH που βασίζεται στον αριθμό των αποσύρσεων από την μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών , καθώς συνυπολογίζει έως ένα βαθμό και την βαρύτητα των ανεπιθύμητων ενεργειών πέρα από την συχνότητά τους. Όσον αφορά την ασφάλειά τους , ασφαλέστερα είναι τα SSRI's . Ακολουθούν τα νεότερα SNRI's και έπονται τα κλασικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.

Τα ανωτέρω στοιχεία υποδηλώνουν την πιθανή χρησιμότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και της βενλαφαξίνης στην διαβητική νευροπάθεια, παρά το γεγονός ότι δεν αποτελεί εγκεκριμένη ένδειξή τους. Ειδικά τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φαίνεται να υπερέχουν σημαντικά της δουλοξετίνης , αν και πρέπει πάντα να συνυπολογίζονται οι αντιχολινεργικές τους δράσεις , οι δράσεις τους στο καρδιαγγειακό και η συχνά έντονη ψυχοκινητική καταστολή τους που περιορίζουν την κλινική τους χρησιμότητα.

Συνεπώς κάθε απόφαση γύρω από την αντιμετώπιση της διαβητικής νευροπάθειας πρέπει να εξατομικεύεται , λαμβάνοντας υπ' όψιν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών , τις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με την λοιπή φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς ,καθώς και τα πιθανά συνοδά παθολογικά προβλήματά του.

Φαίνεται ότι τα κλασικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (αμιτριπτυλίνη , ιμιπραμίνη , δεσιπραμίνη , νοτριπτυλίνη) υπερέχουν εν γένει των νεότερων SNRI's , τα οποία με τη σειρά τους υπερέχουν των SSRI's . Τα SNRI's που αποτελούν καθ'υπεροχήν αναστολείς της επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης (νοτριπτυλίνη, δεσιπραμίνη) δεν φαίνεται να διαφέρουν ουσιωδώς των πιο ισορροπημένων αναστολέων επαναπρόσληψης (αμιτριπτυλίνη , ιμιπραμίνη). Τα αντικαταθλιπτικά όμως που δεν αναστέλλουν καθόλου την επαναπρόσληψη νορεπινεφρίνης (τα SSRI's δηλαδή) δεν έχουν εν γένει κλινικά σημαντική αναλγητική δράση.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει ως προς την ερμηνεία των παραπάνω αποτελεσμάτων η παρατήρηση των Wong et al. , ότι η αμιτριπτυλίνη και η ιμιπραμίνη συμπεριφέρονται *in vivo* ως ισχυροί και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης , παρά το γεγονός ότι *in vitro* παρουσιάζουν ισορροπημένη αναστολή

επαναπρόσληψης τόσο της σεροτονίνης όσο και της νορεπινεφρίνης. Υπό το πρίσμα αυτό πρακτικά οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης (αμιτριπτυλίνη , μιπραμίνη , δεσιπραμίνη , νορτριπτυλίνη) ,υπερέχουν των SNRI's(βενλαφαζίνη , δουλοξετίνη) ,οι οποίοι υπερέχουν των SSRI's.

Η παραπάνω παρατήρηση υποδεικνύει ως πρωταρχικής σημασίας στην αναλγητική δράση των αντικαταθλιπτικών την αναστολή επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης και υποβαθμίζει την αντίστοιχη της σεροτονίνης. Ταυτόχρονα υποδηλώνει την πιθανή σημασία στην δημιουργία ή συντήρηση του νευροπαθητικού πόνου της έλλειψης νορεπινεφρίνης από το ενδογενές σύστημα αναλγησίας.

Η εξαγωγή συμπερασμάτων γύρω από το μηχανισμό δράσης φαρμάκων και την παθοφυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου εν γένει βάσει κλινικών δεδομένων μπορεί να αποβεί πολύ χρήσιμη αλλά πρέπει να αντιμετωπίζεται με επιφυλακτικότητα. Συγκεκριμένα πρέπει να λάβουμε υπ'όψιν ότι τα κλασικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά πέραν της αναστολής επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης , δρουν και επί ισταμινικών, μουσκαρινικών , αδρενεργικών και άλλων υποδοχέων , των οποίων η σημασία στην αναλγησία δεν έχει αποσαφηνισθεί. Παράλληλα υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις γύρω από την σημασία των υποδοχέων οπιοειδών στην αναλγητική δράση των αντικαταθλιπτικών. Οι Biegon et al. στην μελέτη τους απέδειξαν άμεση δράση αντικαταθλιπτικών επί υποδοχέων οπιοειδών , εύρημα που έρχεται σε πλήρη αντίθεση με τα ευρήματα των Spiegel et al. Συνεπώς δεν μπορούν να αποκλεισθούν και άλλες οδοί νευρομεταβιβαστών στην επαγόμενη από τα αντικαταθλιπτικά αναλγησία , οι οποίες δεν έχουν ακόμα διερευνηθεί.

Απόδειξη ότι η απόδοση της αναλγητικής δράσης ενός φαρμάκου δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά στην δράση του σε έναν νευρομεταβιβαστή αποτελεί το γεγονός ότι ενώ η βενλαφαζίνη και η δουλοξετίνη είναι πρακτικά κλινικά ισοδύναμες , σε επίπεδο αναστολής νορεπινεφρίνης και σεροτονίνης η δουλοξετίνη είναι 100 και 330 φορές ισχυρότερη της βενλαφαζίνης. Ταυτόχρονα , σύμφωνα με τους Schreiber et al. η βενλαφαζίνη δρα και στους κ1 , κ3 και δ υποδοχείς οπιοειδών πέραν της δράσης της ως SNRI.

Ένα άλλο σημείο που πρέπει να τονιστεί είναι ότι πολλές από τις μελέτες που αφορούν την δράση των αντικαταθλιπτικών επί υποδοχέων βασίζονται σε μελέτες που έχουν γίνει in vitro ή in vivo σε ζώα (συνήθως αρουραίοι , ινδικά χοιρίδια και γάτες). Συνεπώς η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τον άνθρωπο δεν είναι δυνατή.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι η νορεπινεφρίνη παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην αναλγητική δράση των αντικαταθλιπτικών και η σεροτονίνη δευτερεύουσα , χωρίς να μπορεί να αποκλεισθεί η συμμετοχή και άλλων νευρομεταβιβαστών και μηχανισμών τόσο στην φυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου , όσο και στην αναλγητική δράση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

Η εργασία αυτή είχε ως πρωταρχικούς στόχους την έμμεση σύγκριση φαρμάκων και κατηγοριών φαρμάκων μέσω του NNT και NNH. Η σύγκριση αυτή περιλαμβάνει εγγενώς ελλείψεις και μειονεκτήματα. Συγκεκριμένα , ενώ το NNT και NNH αποτελεί ένα πρακτικό κλινικό μέσο σύγκρισης φαρμάκων , δεν συνυπολογίζει τις ιδιαιτερότητες της κάθε μελέτης. Οι συμπεριληφθείσες στην ανασκόπηση αυτή μελέτες διέφεραν σημαντικά ως προς τον σχεδιασμό, τη χρονική διάρκεια, τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, τον προς μελέτη πληθυσμό , την έκβασή τους και τα εν γένει ποιοτικά χαρακτηριστικά τους όσον αφορά τους κομβικούς τομείς της τυχαιοποίησης και του διπλού τυφλού χαρακτήρα τους. Η ύπαρξη κατά το δυνατόν αυστηρών κριτηρίων ένταξης μελετών στην ανασκόπηση αυτή είχε ως στόχο την παραγωγή όσο το δυνατόν πιο αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Λόγω όμως της μεγάλης ετερογένειας των μελετών που αφορούν τη διαβητική νευροπάθεια διαχρονικά , ήταν πρακτικά αδύνατο να συμπεριληφθούν πιο ομοιογενείς μελέτες. Συνεπώς οποιαδήποτε εξαγωγή συμπερασμάτων πρέπει να αντιμετωπίζεται με επιφυλακτικότητα.

Επίσης η εξαγωγή συμπερασμάτων βάσει του NNT σε έναν κλινικό πληθυσμό θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Σε πληθυσμούς με διαφορετικό απόλυτο κίνδυνο εμφάνισης μιας κατάστασης (του πόνου στην ανασκόπηση αυτή) , το NNT θα διαφέρει μεταξύ των πληθυσμών.

Η χρήση του NNT αλλά και οποιουδήποτε είδους μετανάλυση δεδομένων ετερογενών μελετών εμπεριέχει πάντα τον κίνδυνο εξαγωγής εσφαλμένων συμπερασμάτων. Στόχος αυτής της μελέτης ήταν η ανασκόπηση όλων των άρθρων που αφορούσαν την χρήση SSRI's και SNRI's στην διαβητική νευροπάθεια , καθώς και η έμμεση σύγκριση των αντικαταθλιπτικών μεταξύ τους , αλλά και των SSRI's και SNRI's ως κατηγοριών φαρμάκων μεταξύ τους. Η εξαγωγή συμπερασμάτων γύρω από την καθημερινή κλινική χρησιμότητα των αντικαταθλιπτικών , γύρω από τον μηχανισμό δράσης τους και γύρω από τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς που ενέχονται στον νευροπαθητικό πόνο ήταν επίσης στόχοι της εργασίας αυτής.

Έμμεσα στοιχεία για τα παραπάνω ερωτήματα δόθηκαν στην εργασία αυτή. Παρ'όλα αυτά ο πιο αξιόπιστος τρόπος σύγκρισης της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας δύο φαρμάκων παραμένει η διεξαγωγή διπλών τυφλών , τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών των φαρμάκων αυτών μεταξύ τους με τον μεγαλύτερο δυνατό αριθμό συμμετεχόντων. Ενδιαφέρον θα είχε η σύγκριση της δουλοξετίνης με τα κλασικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και την βενλαφαξίνη , καθώς δεν φαίνονται να υπολείπονται της δουλοξετίνης σε αποτελεσματικότητα. Επίσης σημασία θα είχε η άμεση σύγκριση διαφόρων κατηγοριών που χρησιμοποιούνται στην διαβητική νευροπάθεια μεταξύ τους , και κυρίως αντικαταθλιπτικών , αντιεπιληπτικών και οπιοειδών , για την εξαγωγή χρήσιμων κλινικών συμπερασμάτων.

Τέλος , όσον αφορά τα θέματα του μηχανισμού δράσης φαρμάκων αλλά και της λειτουργίας του ενδογενούς συστήματος αναλγησίας σε ανατομικό, φυσιολογικό και βιοχημικό επίπεδο , οι κλινικές μελέτες μπορούν να δώσουν μόνο γενικές πληροφορίες γύρω από τα παραπάνω θέματα και να χρησιμεύσουν ως μέσα για τον καλύτερο προσανατολισμό πιο ειδικών μελετών, είτε παθολογοανατομικών, είτε απεικονιστικών, είτε φαρμακολογικών , είτε τέλος νευροφυσιολογικών . Η σε βάθος κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν την αναλγησία στον άνθρωπο και η ουσιαστική γνώση του μηχανισμού δράσης των αναλγητικών αποτελούν τον θεμέλιο λίθο για την σωστή χρήση των υπάρχοντων αναλγητικών και για την ανάπτυξη νέων αναλγητικών στο μέλλον, με στόχο την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της επώδυνης περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας.

5. Βιβλιογραφία

1. Amos AF , McCarty DJ , Zimmet P . The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010 . *Diabetic Medicine* 1997 ; 14 :S7-S85
2. Wild S , Sicree R , Roglic G , King H , Green A . Global prevalence of diabetes . Estimates for the year 2000 and projections for 2030 . *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 1047-1053
3. Merskey H , Bogduk N . *Classification of chronic pain* . Seattle:IASP Press;1994
4. Boulton AJM , Gries FA , Jervell JA . Guidelines for the diagnosis and outpatient management diabetic peripheral neuropathy . *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1998 ; 15 : 508-514
5. American Diabetes Association , American Academy of Neurology . Report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy (Consensus Statement) . *Diabetes Care* 1998 ; 11 : 592-597
6. Galer B S , Gianas A , Jensen MP . Painful diabetic polyneuropathy : epidemiology , pain , description , and quality of life . *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000 ; 47 : 123-128
7. Partanen J , Niskanen L , Lehtinen J , Mervaala E , Siitonen O , Uusitupa M . Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus . *New England Journal of Medicine* 1995 ; 333 (2) : 89-94
8. Yagihashi S . Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy . *Diabetes/Metabolism Reviews* 1995 ; 11(3) : 193-225
9. Calcutt NA . Potential mechanisms of neuropathic pain in diabetes . *International Review of Neurobiology* 2002 ; 50 : 205-228
10. Boulton AJM , Arezzo JC , Malik RA , Sosenko JM . Diabetic somatic neuropathies . *Diabetes Care* 2004 ;27(6) : 1458-1486
11. Dejgaard A . Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy . *Diabetic Medicine* 1998 ; 15 : 97-112
12. Boulton AJM , Freeman R , Vinik AI , Malik RA , Arezzo JC , Maser RA , Bril V , Sosenko JM , Feldman EL , Ziegler D . Diabetic Neuropathies . A statement by the American Diabetes Association . *Diabetes Care* 2005 ; 28(4) : 956-962
13. Rasmussen PV , Sindrup SH , Jensen TS , Bach FW . Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain . *Pain* 2004 ; 110 : 461-469
14. Carlsson A , Falck B , Fuxe K . Cellular localization of monoamines in the spinal cord . *Acta Physiologica Scandinavica* 1964 ; 60 : 112-119
15. Oliveras JL , Redjemi F , Guilbaud G . Analgesia induced by electrical stimulation of the inferior centralis nucleus of the raphe in the cat . *Pain* 1975 ; 1 : 139-145
16. Akil H , Mayer DJ . Antagonism of stimulation-produced analgesia by p-CPA , a serotonin synthesis inhibitor . *Brain Research* 1972 ; 44 : 692-697
17. Hayes RL , Newlon PG , Rosecrans JA . Reduction of stimulation-produced analgesia by lysergic acid diethylamine , a depressor of serotonergic neural activity . *Brain Research* 1977 ; 122 : 367-372

18. Vogt M . The effect of lowering the 5-hydroxytryptamine content of the rat spinal cord on analgesia produced by morphine . The Journal of Physiology 1974 ; 236 : 483-498
19. Basbaum AI , Fields HL . Endogenous pain control mechanisms : review and hypothesis . Annals of Neurology 1978 ; 4(5) : 451-462
20. Clark FM , Proudfit HK . The projections of nodrenergic neurons in the A5 catecholamine cell group to the spinal cord in the rat: anatomical evidence that A5 neurons modulate nociception. Brain Research 1993 ; 616 : 200-210
21. Attal N , Cruccu G , Haanpää M , Hansson P , Jensen TS , Nurmikko T , Sampaio C , Sindrup S , Wiffen P . EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain . European Journal of Neurology 2006 ; 13 : 1153-1169
22. Argoff CE , Backonja MM , Belgrade MJ , Bennett GJ , Clark MR , Cole E , Fishbain DA , Irving GA , McCarberg BH , McLean MJ . Consensus Guidelines : Treatment planning and options . Mayo Clin Proc 2006 ; 81 (suppl 4) : S12-S2524.
23. Botney M , Fields HL . Amitriptyline potentiates morphine analgesia by a direct action on the central nervous system . Annals of Neurology 1983 ; 13(2) : 160-164
24. Sarecdote P , Brini A , Mantegazza P , Panerai AE . A role for serotonin and beta-endorphin in the analgesia induced by some tricyclic antidepressant drugs . Pharmacology biochemistry & behavior 1987 ; 26 : 153-158
25. Biegon A , Samuel D . Interaction of tricyclic antidepressants with opiate receptors . Biochemical Pharmacology 1980 ; 29 : 460-462
26. Spiegel K , Kalb R ; Pasternak GW . Analgesic activity of tricyclic antidepressants . Annals of neurology 1983 ; 13(4) : 462-465
27. Schreiber S , Backer MM , Pick CG . The antinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms . Neuroscience Letters 1999 ; 273 : 85-88
28. Bolden-Watson C , Richelson E . Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes . Life Sciences 1993 ; 52 : 1023-1029
29. Hall H , Örgen SO . Effects of antidepressant drugs on different receptors in the brain . European Journal of Pharmacology 1981 ; 70 : 393-407
30. Harvey AT , Rudolph RL , Preskorn SH . Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine . Archives of general psychiatry 2000 ; 57 : 503-509
31. Bymaster FP , Dreshfield-Ahmad LJ , Threlkeld PG , Shaw JL , Thomson L , Nelson DL , Hemrick-Lueke SK , Wong DT . Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo , human serotonin receptor subtypes , and other neuronal receptors . Neuropsychopharmacology 2001 ; 25(6) : 871-880
32. Wong M , Chung JWY , Wong TKS . Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy : systematic review . British medical journal 2007 ; 335 : 87
33. Cook RJ , Sackett DL . The number needed to treat : a clinically useful measure of treatment effect . British medical Journal 1995 ; 310 : 452-454
34. Freeman R , Durso-DeCruz E , Emir B . Efficacy safety , and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy . Diabetes Care 2008 ; 31(7) : 1448-1454
35. Ho KY , Huh BK , White WD , Yeh CC , Miller EJ . Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain . The Clinical Journal of Pain 2008 ; 24(1) : 51-55

36. Lynch ME , Clark AJ , Sawynok J , Sullivan MJ . Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes : a randomized , double-blind , placebo-controlled trial . *Anesthesiology* 2005 ; 103(1) : 140-146
37. Dallochio C , Buffa C , Mazzarello P , Chirolì S . Gabapentin versus amitriptyline in painful diabetic neuropathy of the elderly [abstract] . *Neurology* 1998 ; 50(sup 4) : A102
38. Jia HY , Li QF , Song DP , An ZM , Liu YP , Ran XW , Wu RH , Tian HM . Effects of venlafaxine and carbamazepine for painful peripheral diabetic neuropathy : A randomized , double-blind and double-dummy , controlled multi-center trial. *Chinese Journal of evidence-based medicine* 2006 ; 6 (5) : 321-328
39. Simpson DA . Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *Journal of clinical neuromuscular disease* 2001 ; 3 (2) : 53-62
40. Simpson DA . Gabapentin and venlafaxine in the treatment of painful diabetic neuropathy . *Muscle and nerve* 2000 ; 23 (10) : 1627
41. Rawn T , Papoushek C , Evans MF . Gabapentin or amitriptyline for painful diabetic neuropathy? . *Canadian Family Physician* 2000 ; 46 : 2215-2217
42. Kumar D , Alvaro MS , Julka IS , Marshall HJ . Diabetic peripheral neuropathy . Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief . *Diabetes Care* 1998 ; 21(8) : 1322-1325
43. No authors listed . Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of painful diabetic neuropathy . *JAMA* 1986 ; 256(6) : 712-714
44. Mendel CM , Klein RF , Chappell DA , Dere WH , Gertz BJ , Karam JH , Lavin TN , Grunfeld C . A trial of amitriptyline and fluphenazine in the treatment of painful diabetic neuropathy . *JAMA* 1986 ; 255(5) : 637-639
45. Young RJ , Clarke BF . Pain relief in diabetic neuropathy : the effectiveness of imipramine and related drugs . *Diabetic Medicine* 1985 ; 2(5) : 363-366
46. Mitas JA 2nd , Mosley CA Jr , Drager AM . Diabetic neuropathic pain : control by amitriptyline and fluphenazine in renal insufficiency . *The southern medical Journal* 1983 ; 76(4) : 462-463 , 467
47. Battla H , Silverblatt CW . Clinical trial of amitriptyline and fluphenazine in diabetic peripheral neuropathy . *The southern medical Journal* 1981 ; 74(4) : 417-418
48. Davis JL , Lewis SB , Gerich JE , Kaplan RA , Schultz TA , Wallin JD . Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine . *JAMA* 1977 ; 238(21) : 2291-2292
49. Sindrup SH , Bach FW , Madsen C , Gram LF , Jensen TS . Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: A randomized , controlled trial . *Neurology* 2003 ; 60 : 1284-1289
50. Pfeifer MA , Ross DR , Schrage JP , Gelber DA , Schumer MP , Crain GM , Markwell SJ , Jung S . A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy . *Diabetes Care* 1993 ; 16(8) : 1103-1115
51. Sindrup SH , Bach FW , Gram LF . Plasma beta-endorphin is not affected by treatment with imipramine or paroxetine in patients with diabetic neuropathy symptoms . *The Clinical Journal of Pain* 1992 ; 8(2) : 145-148
52. Sindrup SH , Gram LF , Skjold T , Froland A , Beck-Nielsen H . Concentration-response relationship in imipramine treatment of diabetic neuropathy symptoms . *Clinical pharmacology and therapeutics* 1990 ; 47(4) : 509-515
53. Cohen H , Cohen MR . Nortriptyline and neuropathic pain . *The nurse practitioner* 1999 ; 24(4) : 124
54. Armstrong DG , Chappell AS , Le TK , Kajdasz DK , Backonja M , D'Souza DN , Russell JM . Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain : evaluation of functional outcomes . *Pain Medicine* 2007 ; 8 (5) : 410-418

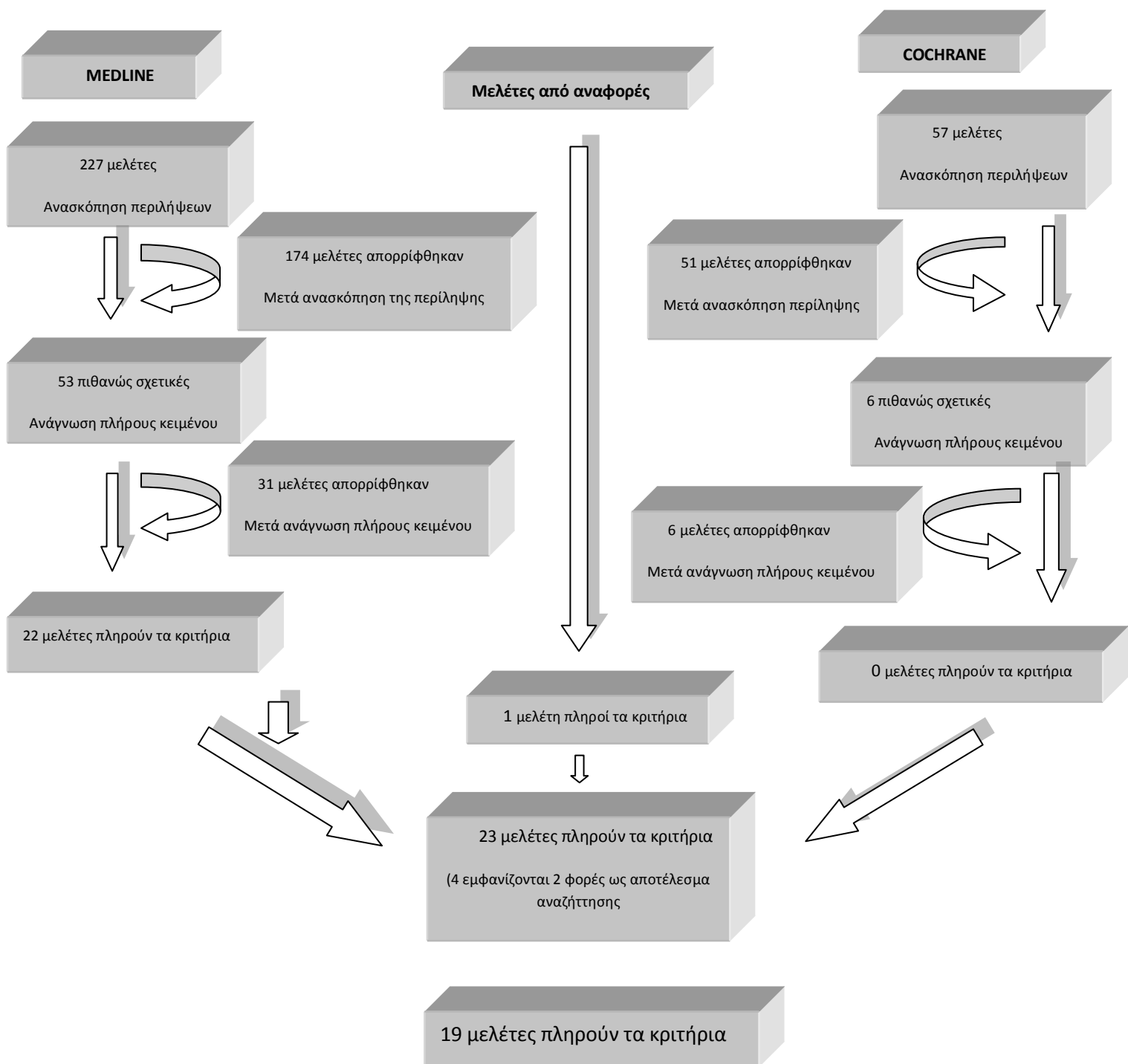
55. Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, Robinson MJ. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. *Pain medicine* 2007 ; 8 (5) : 397-409
56. Ziegler D, Pritchett YL, Wang F, Desai D, Robinson MJ, Hall JA, Chappell AS. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2007 ; 30 (3) : 664-669
57. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, Jensen TS, Rowbotham MC, Sang CN, Ziegler D, McQuay HJ. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clinical therapeutics* 2007 ; 29 : 2536-2546
58. Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, Smith TR, Raskin J, D'Souza DN, Iyengar S, Chappell AS. An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2007 ; 8 (6) : 503-513
59. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Medicine* 2006 ; 7 (5) : 373-385
60. Raskin J, Smith Tr, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, Wernicke JF. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Journal of palliative medicine* 2006 ; 9 (1) : 29 – 41
61. Sindrup SH, Grodum E, Gram LF, Bech-Nielsen H. Concentration-response relationship in paroxetine treatment of diabetic neuropathy symptoms: a patient-blinded dose-escalation study. *Therapeutic drug monitoring* 1991 ; 13(5) : 408-414
62. Goodnick PJ, Mendosa L, Kumar A, Freund B, DeVane CL. Sertraline in diabetic neuropathy: response and biology. *Psychosomatic medicine* 2000 ; 13(1) : 31-41
63. Goodnick PJ, Jimenez I, Kumar A. Sertraline in diabetic neuropathy: preliminary results. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 1997 ; 9(4) : 255-257
64. Jose VM, Bhansali A, Hota D, Pandhi P. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine* 2007 ; 24(4) : 377-383
65. Dalocchio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolu S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *Journal of pain and symptom management* 2000 ; 20(4) : 280-285
66. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Archives of internal medicine* 1999 ; 159(16) : 1931-1937
67. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, Kabadi U, Schwartz S, Singh SP, Ward WK, Bernstein JE. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Advances in Therapy* 1995 ; 12(2) : 111-120
68. Gomez-Perez FJ, Choza R, Rios JM, Reza A, Huerta E, Aguilar CA, Rull JA. Nortriptyline-fluphenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Archives of Medical Research* 1996 ; 27(4) : 525-529
69. Turkington RW. Depression masquerading as diabetic neuropathy. *JAMA* 1980 ; 243(11) : 1147-1150
70. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987 ; 37 : 589-596
71. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *The New England Journal of Medicine* 1992 ; 326(19) : 1250-1256

72. Vrethem M , Boivie J , Arnqvist H , Holmgren H , Lindström T , Thorell LH . A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful neuropathy in diabetics and nondiabetics. *The clinical Journal of Pain* 1997 ; 13(4) : 313-323
73. Pfizer Protocol No. 1008-040 : A placebo controlled trial of pregabalin and amitriptyline for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy [article online] , 2007 . Available from http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?drug_name_id=203&sort=c.company_name&page=2&drug_id=1952. Accessed on 15 May 2009
74. Knisedval B , Molin J , Froland A , Gram LF . Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy . *JAMA* 1984 ; 251(13) : 1727-1730
75. Sindrup SH , Ejlersen B , Froland A , Sindrup EH , Broesen K , Gram LF . Imipramine treatment in diabetic neuropathy : relief of subjective symptoms without changes in peripheral and autonomic nerve function . *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989 ; 37 :151-153
76. Sindrup SH , Gram LF , Broesen K , Eshoj O , Mogensen EF . The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms . *Pain* 1990 ; 42 : 135-144
77. Sindrup SH , Tuxen C , Gram LF , Grodum E , Skjold T , Broesen K , Beck-Nielsen H . Lack of efficacy of mianserin on the symptom of diabetic neuropathy . *European Journal of Clinical Pharmacology* 1992 ; 43 : 251-255
78. Sindrup SH , Gram LF , Skjold T , Grodum E , Broesen K . Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double-blind cross-over study. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1990 ; 30 : 683-691
79. Max MB , Kishore-Kumar R , Schafer SC , Meister B , Gracely RH , Smoller B , Dubner R . Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy : a placebo-controlled trial . *Pain* 1991 ; 45 : 3-9
80. Gomez-Perez FJ , Rull JA , Dies H , Rodriguez-Rivera JG , Gonzalez-Barranco J , Lozano-Castaneda O . Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study . *Pain* 1985 ; 23 : 395-400
81. Sindrup SH , Bjerre U , Dejgaard A , Broesen K , Aaes-Jorgensen T , Gram LF . The selective serotoninreuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy . *Clinical pharmacology and therapeutics* 1992 ; 52 : 547-552
82. Goldstein DJ , Lu Y , Detke MJ , Lee TC , Iyengar S . Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116 : 109-118
83. Raskin J , Pritchett YL , Wang F , D'Souza DN , Waninger AL , Iyengar S , Wernicke JF . A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2005; 6(5) : 346-356
84. Wernicke JF , Pritchett YL , D'souza DND , Waninger A , Tran P , Iyengar S , Raskin S . A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain . *Neurology* 2006; 67 : 1411-1420
85. Rowbotham MC , Goli V , Kunz NR , Lei D . Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind , placebo-controlled study. *Pain* 2004 ; 110 :697-706
86. Karidoglu AK , Sit D , Kayabasi H , Tuzcu AK , Tasdemir N , Yilmaz EM .The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications* 2008 ; 22 : 241-245

6. Παραρτήματα

6.1. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1 - ΣΧΗΜΑΤΑ

6.1.1. Σχήμα 1 : διάγραμμα αναζήτησης μελετών



6.2. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2 : ΠΙΝΑΚΕΣ

	Μελέτες που απορρίφθηκαν	Αιτία απόρριψης
1	Ho et al. 2008 (35)	τοπική αμιτριπυλίνη
2	Lynch et al. 2005 (36)	τοπική αμιτριπυλίνη
3	Dalocchio et al. 1998 (37)	προδημοσίευση μελέτης Dalocchio
4	Jia et al. 2006 (38)	κινέζικη γλώσσα
5	Simpson et al. 2001 (39)	συνδυασμός φαρμάκων (γκαπαπεντίνη και βενλαφαξίνη)
6	Simpson et al. 2000 (40)	προδημοσίευση μελέτης Simpson
7	Rawn et al. 2000 (41)	κριτική μελέτης Morello et al.
8	Kumar et al. 1998 (42)	μελέτη ηλεκτροθεραπείας σε ασθενείς υπό αμιτριπυλίνη
9	No authors listed - JAMA 1986 (43)	συζήτηση μελέτης Mendel et al.
10	Mendel et al. 1986 (44)	6 συμμετέχοντες
11	Young et al. 1985 (45)	6 συμμετέχοντες
12	Mitas et al 1983 (46)	όχι RCT
13	Battla et al. 1981 (47)	όχι RCT
14	Davis et al. 1977 (48)	case reports
15	Sindrup et al. 2003 (49)	πολυνευροπάθεια γενικά , όχι στοιχεία για διαβητική νευροπάθεια
16	Pfeifer et al. 1993 (50)	όχι αποτελέσματα για όσους έλαβαν ιμιπραμίνη
17	Sindrup et al. 1992 (51)	δεν υπάρχει μέτρηση πόνου
18	Sindrup et al. 1990 (52)	όχι RCT
19	Cohen et al. 1999 (53)	γενικός σχολιασμός
20	Amstrong et al. 2007 (54)	μετανάλυση
21	Prichett et al. 2007 (55)	μετανάλυση
22	Ziegler et al. 2007 (56)	μετανάλυση
23	Kajdasz et al. 2007 (57)	μετανάλυση
24	Wernicke et al. 2007 (58)	επέκταση RCT
25	Raskin et al. 2006a (59)	επέκταση RCT
26	Raskin et al. 2006b (60)	επέκταση RCT
27	Sindrup et al. 1991 (61)	όχι RCT
28	Goodnick et al 2000 (62)	όχι RCT
29	Goodnick et al. 1997 (63)	όχι RCT
30	Jose et al. 2007 (64)	όχι ελεγχόμενη με placebo
31	Dalocchio et al.2000 (65)	όχι ελεγχόμενη με placebo
32	Morello et al. 1999 (66)	όχι ελεγχόμενη με placebo
33	Biesbroeck et al. 1997 (67)	όχι ελεγχόμενη με placebo
34	Gomez - Perez et al. 1996 (68)	όχι ελεγχόμενη με placebo

6.2.1. Πίνακας 1 : μελέτες που απορρίφθηκαν μετά ανάγνωση πλήρους κειμένου

		Φάρμακο	MEDLINE					COCHRANE					Αναφορές	Σύνολο
			Μελέτες	Μελέτες που απορρίφθηκαν μετά ανάγνωση περίληψης	Μελέτες πιθανώς σχετικές	Μελέτες που απορρίφθηκαν μετά ανάγνωση πλήρους κειμένου	μελέτες που συμπεριλήφθηκαν	Μελέτες	Μελέτες που απορρίφθηκαν μετά ανάγνωση περίληψης	Μελέτες πιθανώς σχετικές	Μελέτες που απορρίφθηκαν μετά ανάγνωση πλήρους κειμένου	μελέτες που συμπεριλήφθηκαν	μελέτες που συμπεριλήφθηκαν	Συνολικές μελέτες
SNRI's	1	Αμιτριπτυλίνη	58	42	16	12	4	17	14	3	3	0	1	5
	2	Ιμιπραμίνη	25	15	10	5	5	12	12	0	0	0	0	5
	3	Δεσιπραμίνη	18	15	3	0	3	7	7	0	0	0	0	3
	5	Νορτριπτυλίνη	11	8	3	2	1	3	3	0	0	0	0	1
	6	Κλομιπραμίνη	3	2	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1
	8	Βενλαφαξίνη	27	24	3	1	2	7	4	3	3	0	0	2
	9	Δουλοξετίνη	56	46	10	7	3	6	6	0	0	0	0	3
SSRI's	10	Σιταλοπράμη	4	3	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1
	11	Φλουοξετίνη	6	5	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1
	12	Παροξετίνη	11	8	3	2	1	2	2	0	0	0	0	1
	13	Φλουβοξαμίνη	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	14	Εσιταλοπράμη	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	15	Σερτραλίνη	3	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Σύνολο			227	174	53	31	22	57	51	6	6	0	1	23

6.2.2. Πίνακας 2 : αναλυτικός πίνακας ροής αναζήτησης για κάθε φάρμακο

ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΜΙΤΡΙΠΤΥΛΙΝΗΣ																
Μελέτη - Έτος	Φάρμακο	Δοσολογία	Δοσολογικό σχήμα	Σχεδιασμός	Αριθμός ασθενών	Ασθενείς ανά σκέλος	Συνεχές μέτρο αποτελέσματος	Συνεχές στο baseline	Συνεχές στο endpoint	Διαδικό μέτρο αποτελέσματος	Ορισμός βελτίωσης	Διαδικό στο endpoint	Συνολικές αποσύρσεις	Αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων	Συνολικές ανεπιθύμητες	
1	Pfizer 2007	pregabalin amitriptyline placebo	600 mg 75 mg	2 εβδομάδες τιτλοποίηση, 600 mg για 6 εβδομάδες, απόσυρση για 1 εβδομάδα	παράλληλη	256	VAS (11-σημείων)	6,9[1,6]	4,1[2,4]	Μέση βαθμολογία πόνου από ημερολόγιο	>50% μείωση στην μέση βαθμολογία	34/86	24/86	11/86	57/86	
								6,4[1,6]	3,6[2,4]			40/87	23/87	16/87	59/87	
								6,3[1,6]	4,5[2,4]			24/81	19/81	4/81	38/81	
2	Vrethem et al. 1997	amitriptyline maprotiline placebo	75 mg 75 mg	4 εβδομάδες το πρώτο φάρμακο (πρώτη εβδομάδα τιτλοποίηση), 1 εβδομάδα ξεπλύμα, επανάληψη σχήματος για τα υπόλοιπα 2 σκέλη	crossover	19	Λεκτική κλίμακα 10 βαθμών(0=οχι πόνος, 10=χειρότερος πόνος) στο BASELINE: 5,0[1,4] mor, 5,6[1,4] eve	mor= πρωινό, eve= βράδυ	3,5[1,6]mor, 3,8[1,8] eve	Patient Global Assessment of efficacy	Πόνος βελτιώθηκε / πόνος βελτιώθηκε πολύ / καθόλου πόνος	12/17				
									4,0[2,3]mor, 4,4[2,5] eve			7/17				
									5,4[1,5]mor, 5,6[1,6]eve			4/17				
3	Max et al.1992	desipramine amitriptyline	12,5 - 150 mg 12,5 - 150 mg	2 θεραπευτικές περιόδους 6 εβδομάδων με παρεμβαλλόμενη περίοδο ξεπλύματος 2 εβδομάδων	crossover	54	Κλίμακα 13 λέξεων για περιγραφή έντασης πόνου			Patient Global Rating for Pain Relief	Μέτρια / μεγάλη / πλήρης ανακούφιση από πόνο	23/38		7/54	29/38	
												28/38		7/54	31/38	
4	Max et al. 1987	amitriptyline placebo	150 mg (or maximum tolerated dose)	3 εβδομάδες τιτλοποίηση (έως μέγιστη ανεκτή δόση), 3 εβδομάδες σταθερή δόση (max dose 150 mg), ΟΧΙ περίοδος ξεπλύματος	crossover	29	Δύο κλίμακες 13 λέξεων για περιγραφή έντασης και δυσάρεστου συναισθήματος από τον πόνο			Patient Global Assessment of efficacy	Πλήρης / πολύ μεγάλη ανταπόκριση	15/29		3/37	28/37	
												1/29		3/37	25/37	
5	Turkington 1980	amitriptyline imipramine diazepam (PLACEBO)	100 mg 100 mg 15 mg	Θεραπευτική περίοδος 12 εβδομάδων σταθερής δόσης	παράλληλη	59					Περιγραφή από τον ασθενή επώδυνων κάτω άκρων		20/20		0/20	
													19/19		0/19	
													0/20		0/20	

6.2.3. Πίνακας 3 : μελέτες αμιτριπυλίνης

ΜΕΛΕΤΕΣ ΙΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ

	Μελέτη	Έτος	Φάρμακο	Δόση	Δοσολογικό σχήμα	Σχεδιασμός	Αριθμός ασθενών	Ασθενείς ανά σκέλος	Συνεχές μέτρο αποτελέσματος	Συνεχές στο baseline	Συνεχές στο endpoint	Διαδικό μέτρο αποτελέσματος	Ορισμός Βελτίωσης	Διαδικό στο endpoint	Συνολικές Αποσύρσεις	Αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων	Συνολικές ανεπιθύμητες
1	Sindrup et al.	1992	mianserin imipramine placebo	60 mg 25 - 350 mg	3 θεραπευτικές περιόδοι 2 εβδομάδων , περιόδοι ξεπλύματος 1-3 εβδομάδων	crossover	22					Κλίμακα νευροπάθειας παρατηρητή 6 στοιχείων(πόνος ,παραίσθησία, δυσαισθησία, αμωδίες , επιδείνωση την νύκτα, διαταραχές ύπνου)		8/18 2/18		0/22 1/22 1/22	
2	Sindrup et al.	1990	imipramine paroxetine placebo	25-350 mg 40 mg	3 θεραπευτικές περιόδοι 2 εβδομάδων σε κάθε σκέλος(2-3 εβδομάδες ξεπλύματος μόνο στους φτωχούς μεταβολιστές σπαρτείνης)	crossover	26		5 βαθμών κλίμακα νευροπάθειας παρατηρητή (0=κανένα σύμπτωμα , 0.5=πολύ ήπιο , 1=ήπιο , 1.5=μέτριο , 2=έντονο		0,49 0,52 1,47	Κλίμακα νευροπάθειας παρατηρητή 6 στοιχείων και VAS 100mm (πόνος ,παραίσθησία, δυσαισθησία, αμωδίες , επιδείνωση την νύκτα, διαταραχές ύπνου)		17/19 10/20 3/20		5/26 0/26 0/26	
3	Sindrup et al.	1989	imipramine placebo	125 - 200 mg	2 θεραπευτικές περιόδοι 3 εβδομάδων σε κάθε σκέλος	crossover	13	6+3 3+6				Κλίμακα νευροπάθειας παρατηρητή 6 στοιχείων(πόνος ,παραίσθησία, δυσαισθησία, αμωδίες , επιδείνωση την νύκτα, διαταραχές ύπνου)				1/13 2/13	
4	Kvinesdal et al.	1984	imipramine placebo	100 mg	2 θεραπευτικές περιόδοι 5 εβδομάδων (η πρώτη για τυλοποίηση),όχι περίοδος ξεπλύματος	crossover	15	6+6 6+6				Physician's Global Assessment of Improvement	Σημαντική βελτίωση	7/12 0/12		1/15 0/15	12/15 1/15
5	Turkington	1980	amitriptyline imipramine diazepam (PLACEBO)	100 mg 100 mg 15 mg	12 εβδομάδες σε σταθερή δοσολογία	παράλληλη	59					Περιγραφή από ασθενείς επώδυνων κάτω άκρων		20/20 19/19 0/20		0/20 0/19 0/20	

6.2.4. Πίνακας 4 : μελέτες ιμιπραμίνης

ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΕΣΙΠΡΑΜΙΝΗΣ																	
	Μελέτη	Έτος	Φάρμακο	Δοσολογία	Δοσολογικό σχήμα	Σχεδιασμός	Αριθμός ασθενών	Ασθενείς ανά σκέλος	Συνεχές μέτρο αποτελέσματος	Συνεχές στο baseline	Συνεχές στο andpoint	Διαδικό μέτρο αποτελέσματος	Ορισμός βελτίωσης	Διαδικό στο endpoint	Συνολικές αποσύρσεις	Αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων	Συνολικές ανεπιθύμητες
1	Max et al.	1992	desipramine amitriptyline	12,5 - 150 mg 12,5 - 150 mg	2 θεραπευτικές περίοδοι 6 εβδομάδων με παρεόμενη περίοδο ξεπλύματος 2 εβδομάδων	crossover	54		Κλίμακα 13 λέξεων για περιγραφή έντασης πόνου			Patient Global Rating for Pain Relief	Μέτρια / πολλή / πλήρης βελτίωση	23/38 28/38		7/54 7/54	29/38 31/38
2	Max et al.	1990	desipramine placebo	12,5 - 250 mg	2 θεραπευτικές περίοδοι 6 εβδομάδων (οι πρώτες 4 για τιτλοποίηση), ΟΧΙ περίοδος ξεπλύματος	crossover	24		Λίστα 13 λέξεων για περιγραφή έντασης πόνου που μετατράπηκαν σε αριθμητικό ισόδυναμο			Patient Global Rating for Pain Relief	Μέτρια / πολλή βελτίωση	11/20 2/20		2/24 1/24	18/20 17/20
3	Sindrup et al.	1990	desipramine clomipramine placebo	50 - 200 mg 50 - 75 mg	3 θεραπευτικές περίοδοι 2 εβδομάδων	crossover	26	7+7+5 6+6+7 6+6+7	5 βαθμών κλίμακα νευροπάθειας παρατηρητή (0=κανένα σύμπτωμα , 0.5=πολύ ήπιο , 1=ήπιο , 1.5=μέτριο , 2=έντονο		1,02[0-2,0] 0,99[0-2,0] 1,5[0,5-2,0]	Κλίμακα νευροπάθειας παρατηρητή 6 στοιχείων(πόνος ,παραίσθησία, δυσαισθησία, αμωδίες , επιδείνωση την νύκτα, διαταραχές ύπνου)	≥25% μείωση στην βαθμολογία της κλίμακας νευροπάθειας	14/26 10/19 1/19		3/26 3/26 0/26	

6.2.5. Πίνακας 5 : μελέτες δεσιπραμίνης

ΜΕΛΕΤΕΣ ΚΛΟΜΙΠΡΑΜΙΝΗΣ

	Μελέτη	Έτος	Φάρμακο	Δοσολογία	Δοσολογικό σχήμα	Σχεδιασμός	Αριθμός ασθενών	Ασθενείς ανά σκέλος	Συνεχές μέτρο αποτελέσματος	Συνεχές στο baseline	Συνεχές στο endpoint	Διαδικό μέτρο αποτελέσματος	Ορισμός βελτίωσης	Διαδικό στο endpoint	Συνολικές αποσύρσεις	Αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων	Συνολικές ανεπιθύμητες
1	Sindrup et al.	1990	desipramine	50 - 200 mg	3 θεραπευτικές περίοδοι 2 εβδομάδων	crossover	26	7+7+5	5 βαθμών κλίμακα νευροπάθειας παρατηρητή (0=κανένα σύμπτωμα , 0.5=πολύ ήπιο , 1=ήπιο , 1.5=μέτριο , 2=έντονο		1,02[0-2,0]	Κλίμακα νευροπάθειας παρατηρητή 6 στοιχείων(πόνος ,παραισθησία, δυσαισθησία, αμωδίες , επιδείνωση την νύκτα, διαταραχές ύπνου)	≥25% μείωση στην βαθμολογία της κλίμακας νευροπάθειας	14/26		3/26	
			clomipramine placebo	50 - 75 mg				6+6+7 6+6+7			0,99[0-2,0] 1,5[0,5-2,0]			10/19 1/19		3/26 0/26	

6.2.6. Πίνακας 6 : μελέτες κλομιπραμίνης

ΜΕΛΕΤΕΣ ΝΟΡΤΡΙΠΤΥΛΙΝΗΣ

	Μελέτη	Έτος	Φάρμακο	Δοσολογία	Δοσολογικό σχήμα	Σχεδιασμός	Αριθμός ασθενών	Ασθενείς ανά σκέλος	Συνεχές μέτρο αποτελέσματος	Συνεχές στο baseline	Συνεχές στο andpoint	Διαδικό μέτρο αποτελέσματος	Ορισμός βελτίωσης	Διαδικό στο endpoint	Συνολικές αποσύρσεις	Αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων	Συνολικές ανεπιθύμητες
1	Gomez - Perez et al.	1985	nortriptyline AND fluphenazine placebo	60 mg AND 3mg	2 θεραπευτικές περίοδοι 4 εβδομάδων (οι πρώτες 2 για τιτλοποίηση)	crossover	24					Τροποποίηση της οπτικής αναλογικής κλίμακας που επέτρεπε την επιλογή της έντασης του πόνου	≥50% μείωση από το baseline	16/18 1/18		0/24 0/24	14/24 1/24

6.2.7. Πίνακας 7: μελέτες νορτριπτυλίνης

ΜΕΛΕΤΕΣ ΕΚΛΕΚΤΙΚΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΛΗΨΗΣ ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗΣ

Μελέτη	Έτος	Φάρμακο	Δοσολογία	Δοσολογικό σχήμα	Σχεδιασμός	Αριθμός ασθενών	Ασθενείς ανά σκέλος	Συνεχές μέτρο αποτελέσματος	Συνεχές στο baseline	Συνεχές στο andpoint	Διαδικό μέτρο αποτελέσματος	Ορισμός βελτίωσης	Διαδικό στο endpoint	Συνολικές αποσύρσεις	Αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων	Συνολικές ανεπιθύμητες		
1 Sindrup et al.	1992	citalopram	40 mg	2 θεραπευτικές περίοδοι 3 εβδομάδων με περίοδο ξεπλύματος τουλάχιστον 1 εβδομάδας	crossover	18	9+6				Κλίμακα νευροπάθειας 6 στοιχείων παρατηρητή και ασθενούς		3/15		0/18			
							6+9						1/15		2/18			
2 Max et al.	1992	fluoxetine	20-40 mg	2 θεραπευτικές περίοδοι 6 εβδομάδων με περίοδο ξεπλύματος 2 εβδομάδων	crossover	54		Κλίμακα 13 λέξεων που περιγράφουν ένταση πόνου			Patient Global Rating for Pain Relief	Μέτρια / πολλή / πλήρης ανακούφιση από πόνο	22/46		3/54	34/54		
													19/46		2/54	37/54		
3 Sindrup et al.	1990	imipramine	25-350 mg	3 θεραπευτικές περίοδοι 2 εβδομάδων , παρεμβαλλόμενες περίοδοι ξεπλύματος 2-3 εβδομάδων μόνο στους φτωχούς μεταβολιστές σπαρτείνης	crossover	26		5 βαθμών κλίμακα νευροπάθειας παρατηρητή (0=κανένα σύμπτωμα , 0.5=πολύ ήπιο , 1=ήπιο , 1.5=μέτριο , 2=έντονο			Κλίμακα νευροπάθειας παρατηρητή 6 στοιχείων και VAS 100mm (πόνος ,παραίσθησία, δυσαισθησία, αμυδιές , επιδείνωση την νύκτα, διαταραχές ύπνου)		0,49		5/26			
			40 mg										0,52				10/20	0/26
			placebo										1,47				3/20	0/26

6.2.8. Πίνακας 8 : μελέτες εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης

ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΟΥΛΟΞΕΤΙΝΗΣ

Μελέτη	Έτος	Φάρμακο	Δοσολογία	Δοσολογικό σχήμα	Σχεδιασμός	Αριθμός ασθενών	Ασθενείς ανά σκέλος	Συνεχές μέτρο αποτελέσματος	Συνεχές στο baseline	Συνεχές στο endpoint	Διαδικό μέτρο αποτελέσματος	Ορισμός Βελτίωσης	Διαδικό στο endpoint	Συνολικές Αποσύρσεις	Αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων	Συνολικές ανεπιθύμητες
1 Goldstein et al.	2005	duloxetine	20 mg	Θεραπευτική περίοδος 12 εβδομάδων σταθερής δοσολογίας	παράλληλη	457	115	Μέση βαθμολογία πόνου 24ώρου	5,9[1,6]	-2,36[0,21]	Μέση μεταβολή από το baseline στο endpoint της μέσης βαθμολογίας του πόνου 24ώρου [11-σημείων (0 - 10) Κλίμακα Likert]	>50% μείωση στην βαθμολογία πόνου	46/112	24/115	5/115	
		duloxetine	60 mg				114		6,0[1,7]	-2,89[0,22]			55/112	28/114	15/114	
		duloxetine	120 mg				113		5,9[1,4]	-3,24[0,23]			57/110	33/113	22/113	
		placebo					115		5,8[1,5]	-1,91[0,22]			29/112	28/115	6/115	
2 Raskin et al.	2005	duloxetine	60 mg	Θεραπευτική περίοδος 12 εβδομάδων σταθερής δοσολογίας (το σκέλος των 120 mg έλαβε 60 mg τις πρώτες 3 ημέρες και την τελευταία εβδομάδα)	parallel	348	116	Μέση βαθμολογία πόνου 24ώρου	5,5[1,1]	-2,5[0,18]	Μέση μεταβολή από το baseline στο endpoint της μέσης βαθμολογίας του πόνου 24ώρου [11-σημείων (0 - 10) Κλίμακα Likert]	>50% μείωση στην βαθμολογία πόνου	58/116	15/116	5/116	71/116
		duloxetine	120 mg				116		5,7[1,3]	-2,47[0,18]			45/116	21/116	14/116	73/116
		placebo					116		5,5[1,3]	-1,6[0,18]			35/116	16/116	3/116	57/116
3 Wernicke et al.	2006	duloxetine	60 mg	Θεραπευτική περίοδος 12 εβδομάδων σταθερής δοσολογίας (το σκέλος των 120 mg έλαβε 60 mg τις πρώτες 3 ημέρες και την τελευταία εβδομάδα)	parallel	334	114	Μέση βαθμολογία πόνου 24ώρου	6,1[1,6]	-2,72[0,22]	Μέση μεταβολή από το baseline στο endpoint της μέσης βαθμολογίας του πόνου 24ώρου [11-σημείων (0 - 10) Κλίμακα Likert]	>50% μείωση στην βαθμολογία πόνου	49/114	29/114	17/114	102/114
		duloxetine	120 mg				112		6,2[1,5]	-2,84[0,23]			59/112	34/112	20/112	96/112
		placebo					108		5,9[1,4]	-1,39[0,23]			29/108	23/108	8/108	79/108

6.2.9. Πίνακας 9 : μελέτες δουλτοξετινης

ΜΕΛΕΤΕΣ ΒΕΝΛΑΦΑΞΙΝΗΣ																	
	Μελέτη	Έτος	Φάρμακο	Δοσολογία	Δοσολογικό σχήμα	Σχεδιασμός	Αριθμός ασθενών	Ασθενείς ανά σκέλος	Συνεχές μέτρο αποτελέσματος	Συνεχές στο baseline	Συνεχές στο endpoint	Διαδικό μέτρο αποτελέσματος	Ορισμός βελτίωσης	Διαδικό στο endpoint	Συνολικές Αποσύρσεις	Αποσύρσεις λόγω ανεπιθύμητων	Συνολικές ανεπιθύμητες
1	Karidoglu et al.	2008	venlafaxine	37,5 -150 mg	Διάρκεια 8 εβδομάδων, επί μέτριας ή σοβαρής ναυτίας λήψη 37,5 mg ,επί μη ανταπόκρισης έως τη δεύτερη εβδομάδα λήψη 150 mg	παράλληλη	60	30	Αριθμητική αναλογική κλίμακα 11 σημείων (κλίμακα Likert)	7,2[1,1]	3,1[1,6]	Short - Form McGill Questionnaire , αριθμητική αναλογική κλίμακα	Καλή (μείωση κατά 60%) , Μέτρια (μείωση κατά 30%)	27/30 [16/30 (well) , 11/30 (moderate)]	0/30	0/30	10/30
			placebo					30		7,4[0,8]	5,5[1,6]			7/30 [2/30 (well) , 5/30 (moderate)]	0/30	0/30	0/30
2	Rowbotham et al.	2004	venlafaxine	75 mg	Θεραπευτική περίοδος 6 εβδομάδων (οι 3 πρώτες για τιτλοποίηση μόνο στο σκέλος των 150-225 mg)	παράλληλη	245	82	VAS –Ένταση πόνου (0 -100 mm)	69,9	-22,4	VAS ένταση πόνου	≥50% μείωση από το baseline	31/80	12/81	6/81	70/80
			venlafaxine	150-225 mg				82		67,3	-33,8			46/82	18/82	8/82	73/82
			placebo					81		68,8	-18,7			28/80	12/81	3/81	60/80

6.2.10. Πίνακας 10 : μελέτες βενλαφαξίνης

	Μελέτη	Φάρμακο	Δόση	NNT ανά σκέλος	NNT μελέτης	NNH _{ΑΠ} ανά σκέλος	NNH _{ΑΠ} μελέτης	NNH _{ΑΑ} ανά σκέλος	NNH _{ΑΑ} μελέτης	NNH _{ΑΝ} ανά σκέλος	NNH _{ΑΝ} μελέτη ς
αμιτριπτυλίνη	Pfizer 2007	αμιτριπτυλίνη	75 mg		6,1		33,6		7,4		4,8
	Vrethem et al. 1997	αμιτριπτυλίνη	75 mg		2,1						
	Max et al. 1987	αμιτριπτυλίνη	150 mg		2,1				∞		12,3
	Turkington 1980	αμιτριπτυλίνη	100 mg		1,0				∞		
μιπραμίνη	Sindrup et al. 1992	μιπραμίνη	25-350 mg						∞		
	Sindrup et al. 1990	μιπραμίνη	25-350 mg						5,2		
	Sindrup et al. 1989	μιπραμίνη	125-200 mg						13,0		
	Kvinesdal et al. 1984	μιπραμίνη	100 mg		1,7				15,0		1,4
	Turkington 1980	μιπραμίνη	100 mg		1,0				∞		
δεσιπραμίνη	Max et al. 1990	δεσιπραμίνη	12,5-250 mg		2,2				24,0		20,0
	Sindrup et al. 1990	δεσιπραμίνη	50-200 mg						8,7		
κλομπραμίνη	Sindrup et al. 1990	κλομπραμίνη	50-75 mg						8,7		
νορτριπτυλίνη	Gomez-Perez et al. 1996	νορτριπτυλίνη	60 mg						∞		3,2
	Gomez-Perez et al. 1985	νορτριπτυλίνη	60 mg		1,2				∞		1,8
SSRI's	Sindrup et al. 1992	σιταλοπράμη	40 mg						-9,0		
	Max et al. 1992	φλουοξετίνη	20-40 mg		15,3				54,0		-18,0
	Sindrup et al. 1990	παροξετίνη	40 mg						∞		
βενλαφαξίνη	Karidoglu et al. 2008	βενλαφαξίνη	37,5-150 mg		1,5		∞		∞		3,0
	Rowbotham et al. 2004	βενλαφαξίνη	75 mg	26,7		∞		27,0		8,0	
		βενλαφαξίνη	150-225 mg	4,7	8,0	14,0	27,9	16,5	20,5	7,1	7,5
δουλοξετίνη	Goldstein et al. 2005	δουλοξετίνη	20 mg	7,5		-28,8		-115			
		δουλοξετίνη	60 mg	4,3	4,7	468,2	197,6	12,6	14,2		
		δουλοξετίνη	120 mg	3,9		20,6		7,0			
	Raskin et al. 2005	δουλοξετίνη	60 mg	5,0		-116		58		8,3	
		δουλοξετίνη	120 mg	11,6	7,0	23,2	58	10,5	17,8	7,3	7,8
	Wernicke et al. 2006	δουλοξετίνη	60 mg	6,2		24,1		13,3		6,1	
δουλοξετίνη		120 mg	3,9	4,8	11,0	15,2	9,6	11,2	8,0	6,9	

6.2.11. Πίνακας 11 : NNT και NNH ανά μελέτη

Φάρμακα	δόση	NNT ανά δόση	Συνολικό NNT	NNHA Π ανά δόση	συνολικό NNHAΠ	NNHA A ανά δόση	Συνολικό NNHAA	NNHAN ανά δόση	Συνολικό NNHAN
αμιτριπτυλίνη	75 mg	4,7	2,7	33,6	33,6	7,4	12,3	4,8	6,0
	100 mg	1				∞			
	150 mg	2,1				∞		12,3	
ιμιπραμίνη	100 mg	1,2	1,2			35	19,2	1,4	1,4
	25-350 mg					34,7			
	125-200 mg					-13			
δεσιπραμίνη	12,5-250 mg	2,2	2,2			24	12,5	20	20
	50-200 mg					8,7			
κλομιπραμίνη	50-75 mg					8,7	8,7		
νοτριπτυλίνη	60 mg	1,2	1,2			∞	∞	2,2	2,2
σιταλοπράμη	40 mg					-9	-9		
φλουοξετίνη	20-40 mg	15,3	15,3			54	54	-27	-27
παροξετίνη	40 mg					∞	∞		
βενλαφαξίνη	75 mg	4,8	4,5	∞	21,1	37	22,0	5,5	4,0
	150-225 mg	4,7		49,4		16,5		7,1	
δουλοξετίνη	20 mg	6,6	5,3	-28,8	30,9	-115	13,8		7,2
	60 mg	5,1		85,8		17,4		6,9	
	120 mg	5,0		16,5		8,8		7,5	

6.2.12. Πίνακας 12 : NNT και NNH ανά φάρμακο

	NNT	NNH_{ΑΠ}	NNH_{ΑΑ}	NNH_{ΑΝ}
SSRI's	15,3		-98	-18
SNRI's	3,83	28,67	14,63	4,81

6.2.13. Πίνακας 13 : NNT και NNH των SSRI's και SNRI's συνολικά

