



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

## **Αντικαταθλιπτικά κατά του χρόνιου ουρογεννητικού-πυελικού άλγους: evidence-based συστηματική ανασκόπηση**

### **Σπουδαστής:**

Παπανδρέου Χρήστος, Ιατρός (Α.Μ. 77)

### **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, 2008**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΟΙΤΗΤΗ  
ΧΡΗΣΤΟΥ ΠΑΠΑΝΔΡΕΟΥ  
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ ΟΥΡΟΛΟΓΟΥ

«ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΧΡΟΝΙΟΥ  
ΟΥΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ - ΠΥΕΛΙΚΟΥ ΑΛΓΟΥΣ:  
EVIDENCE-BASED ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΠΕΤΡΟΣ ΣΚΑΠΙΝΑΚΗΣ  
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ ΜΕ ΤΙΤΛΟ:  
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

<b>1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b>	4
1.1 Χρόνιο πυελικό άλγος	4
1.1.1 ορισμός	4
1.1.2 ταξινόμηση	5
1.1.3 σύνδρομο επώδυνης ουροδόχου κύστεως / διάμεση κυστίτιδα	6
1.1.4 χρόνια προστατίτιδα / χρόνια πυελικό άλγος	9
1.1.5 σύνδρομο επώδυνης ουρήθρας	11
1.1.6 σύνδρομο οσχείκου άλγους	11
1.1.7 ενδομητρίωση	12
1.1.8 άλγος αιδοίου	13
1.2 Αντικαταθλιπτικά	14
1.2.1 ταξινόμηση	14
1.2.2 μηχανισμός δράσης	14
1.3 Σκοπός της μελέτης	15
<b>2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ</b>	16
<b>3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b>	17
3.1 Αποτελέσματα αναζήτησης	17
3.2 Περιγραφή μελετών	19
3.2.1 αμιτριπυλίνη	19
3.2.2 νορτριπυλίνη	21
3.3.3 σετραλίνη	21
3.3.4 ντουλοξετίνη	23
3.3.5 σιταλοπράμη	23
<b>4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b>	25
<b>5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b>	27
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b>	28
<b>ΠΙΝΑΚΕΣ</b>	31

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1 ΧΡΟΝΙΟ ΠΥΕΛΙΚΟ ΑΛΓΟΣ

Το σύνδρομο του χρόνιου πυελικού άλγους είναι σύνθετη, όχι επαρκώς κατανοητή και μη ασυνήθης οντότητα, που προσβάλλει και τα δυο φύλα. Μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι ο επιπολασμός του χρόνιου πυελικού άλγους στις γυναίκες είναι 3,8%, ενώ από σχετική Αυστριακή μελέτη προκύπτει ότι ο επιπολασμός του χρόνιου πυελικού άλγους στις γυναίκες είναι 5,7% και στους άνδρες 2,7% (*Zondervan et al, 1999, Marszalek et al. 2008*).

#### 1.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ

Το χρόνιο πυελικό άλγος δεν θεωρείται μια νόσος, αλλά μάλλον ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο, το οποίο χαρακτηρίζεται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του νευρικού, μυοσκελετικού και ενδοκρινικού συστήματος και το οποίο επηρεάζεται επιπλέον από διάφορους ψυχολογικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες.

Η Διεθνής Εταιρεία Εγκράτειας (ICS) όρισε αυτό το σύνδρομο ως επίμονο ή επαναλαμβανόμενα επεισόδια πυελικού άλγους που συνοδεύονται από συμπτώματα που υποδηλώνουν δυσλειτουργία του ουροποιογεννητικού συστήματος, ή του γυναικολογικού συστήματος ή του εντέρου, με απουσία τεκμηριωμένης λοίμωξης ή άλλης προφανούς παθολογίας (*Abrams et al, 2002*).

Η Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρεία (EAU) ορίζει το χρόνιο πυελικό άλγος ως μη κακοήθη μορφή πόνου, η οποία γίνεται αντιληπτή σε σημεία σχετικά με την περιοχή είτε της ανδρικής, είτε της γυναικείας πυέλου. Στην περίπτωση τεκμηριωμένου αλγαισθητικού (nociceptive) πόνου που γίνεται χρόνιος, ο πόνος πρέπει να είναι συνεχής ή επαναλαμβανόμενος για χρονικό διάστημα πάνω από 6 μήνες. Σε περίπτωση τεκμηριωμένων μηχανισμών μη οξέος πόνου, τότε ο πόνος μπορεί να χαρακτηριστεί ως χρόνιος ανεξάρτητα από το χρονικό διάστημα ύπαρξής του. Σε όλες τις περιπτώσεις ο πόνος συχνά είναι συνυφασμένος με αρνητικές γνωσιακές, συμπεριφορικές, σεξουαλικές και συναισθηματικές συνέπειες (*Fall et al, 2008*).

#### 1.1.2 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η διαφορική διάγνωση του χρόνιου πυελικού άλγους μπορεί να περιλαμβάνει γυναικολογικές, ουρολογικές, νευρολογικές, γαστρεντερολογικές, μυοσκελετικές καθώς και ψυχολογικές καταστάσεις, γεγονός που αρκετές φορές δημιουργεί σύγχυση στην ιατρική κοινότητα. Το σύνδρομο περιλαμβάνει διάφορες κατηγορίες ανάλογα με το όργανο που πάσχει. Έτσι, όσον αφορά στο ουροποιητικό μπορεί να είναι σύνδρομο επώδυνης κύστης (διάμεση κυστίτιδα), σύνδρομο επώδυνης ουρήθρας, σύνδρομο επώδυνου προστάτη, επώδυνου οσχέου και επώδυνου πέους. Όσον αφορά στο γυναικολογικό σύστημα μπορεί να σχετίζεται με την ενδομητρίωση ή να είναι σύνδρομο επώδυνου κόλπου ή αιδοίου.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας το σύνδρομο του χρόνιου πυελικού άλγους ταξινομείται ως εξής (*Fall et al, 2008*):

#### A. Ουρολογικής αιτιολογίας

- σύνδρομο επώδυνης ουροδόχου κύστεως
- σύνδρομο επώδυνης ουρήθρας
- σύνδρομο πείκου άλγους
- σύνδρομο προστατικού άλγους
- σύνδρομο οσχέικου άλγους
  - σύνδρομο ορχικού άλγους
  - σύνδρομο άλγους μετά από εκτομή σπερματικού πόρου
  - σύνδρομο επιδιδυμικού άλγους

#### B. Γυναικολογικής αιτιολογίας

- σύνδρομο άλγους ενδομητρίωσης
- σύνδρομο κολπικού άλγους
- σύνδρομο αιδοϊκού άλγους
  - γενικευμένο σύνδρομο αιδοϊκού άλγους
  - εντοπισμένο σύνδρομο αιδοϊκού άλγους
    - \* σύνδρομο επώδυνου αιδοϊκού προδόμου
    - \* σύνδρομο κλειτοριδικού άλγους

#### Γ. Ορθοπρωκτικής αιτιολογίας

- πρωκταλγία fugax
- σύνδρομο ορθοπρωκτικού άλγους
- anismus

#### Δ. Νευρολογικής αιτιολογίας

- Σύνδρομο άλγους του αιδοϊκού νεύρου

#### Ε. Μυϊκής αιτιολογίας

- σύνδρομο περινεϊκού άλγους
- σύνδρομο άλγους των μυών του πυελικού εδάφους

Το σύνδρομο επώδυνης ουροδόχου κύστεως σχετίζεται με τη διάμεση κυστίτιδα και το σύνδρομο προστατικού άλγους με τη χρόνια προστατίτιδα. Παρακάτω θα αναλυθούν ορισμένες καταστάσεις χρόνιου πυελικού άλγους, οι οποίες έχουν μελετηθεί περισσότερο, και για τις οποίες έχει προταθεί η χορήγηση αντικαταθλιπτικών.

#### 1.1.4 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΩΔΥΝΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ / ΔΙΑΜΕΣΗ ΚΥΣΤΙΤΙΔΑ

Ο όρος διάμεση κυστίτιδα έχει χρησιμοποιηθεί για να περιλάβει ένα ευρύ αλλά ετερογενές φάσμα καταστάσεων, μερικώς κατανοητών, στις οποίες παρά την ονομασία που υποδηλώνει φλεγμονή, μόνο σε ένα υποσύνολο των ασθενών η φλεγμονή αποτελεί σημαντικό παράγοντα. Προκειμένου να περιληφθούν όλοι οι ασθενείς που υποφέρουν από πόνο στην ουροδόχο κύστη έχει προταθεί ως πιο ακριβής ο όρος σύνδρομο επώδυνης ουροδόχου κύστεως. Με την εισαγωγή του νέου αυτού όρου η χρήση του όρου διάμεση κυστίτιδα αντιπροσωπεύει καλύτερα τις περιπτώσεις ασθενών με κάποιο είδος χρόνιας φλεγμονής στην ουροδόχο κύστη.

##### Ορισμός

Το σύνδρομο επώδυνης ουροδόχου κύστεως είναι η παρουσία επίμονου ή επαναλαμβανόμενου πόνου που σχετίζεται με την πλήρωση της ουροδόχου κύστεως με ούρα, σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα όπως συχνουρία ή νυκτουρία. Απουσιάζει λοίμωξη του ουροποιητικού ή άλλη εμφανής παθολογία.

Λόγω των δυσκολιών στον ορισμό της διάμεσης κυστίτιδας έχουν καθιερωθεί κάποια διαγνωστικά κριτήρια, προκειμένου αφενός να επιτευχθεί

μια ομοιογένεια στις σχεδιαζόμενες μελέτες, οι οποίες θα επιτρέπουν και τη μεταξύ τους σύγκριση, αφετέρου να βοηθήσουν στη διάγνωση (Gillenwater et al, 1988). Τα κριτήρια αυτά παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: NIDDK διαγνωστικά κριτήρια διάμεσης κυστίτιδας

<p><b>Απόλυτη διάγνωση</b></p> <p>Έλκος του Hunner</p> <p><b>Θετικοί παράγοντες</b></p> <p>Πόνος κατά την πλήρωση της κύστεως που ανακουφίζεται με την ούρηση</p> <p>Πόνος (υπερηβικός, πυελικός, ουρηθρικός, κολπικός ή περινεϊκός)</p> <p>Πετέχειες στην κυστεοσκόπηση</p> <p>Ελαττωμένη διατασιμότητα κατά την κυστεομανομέτρηση</p> <p><b>Αποκλεισμός διάγνωσης</b></p> <p>Ηλικία &lt; 18 μήνες</p> <p>Όγκοι κύστεως καλοήθεις ή κακοήθεις</p> <p>Ακτινική κυστίτιδα</p> <p>Φυματιώδης κυστίτιδα</p> <p>Βακτηριακή κυστίτιδα</p> <p>Χημική κυστίτιδα</p> <p>Κολπίτιδα</p> <p>Εκκόλπωμα ουρήθρας</p> <p>Καρκίνος μήτρας, τραχήλου, κόλπου, ουρήθρας</p> <p>Ενεργός έρπης</p> <p>Λίθοι κύστεως, κατώτερου ουρητήρα</p> <p>Ημερήσια συχνουρία &lt; 5 φορές στο 12ωρο</p> <p>Νυκτουρία &lt; 2 φορές</p> <p>Διάρκεια συμπτωμάτων &lt;12 μήνες</p> <p>Συμπτώματα που ανακουφίζονται με αντιβιοτικά, αναλγητικά</p> <p>Υπερδραστήριος εξωστήρας</p> <p>Χωρητικότητα &gt; 400 ml, απουσία έντονης έπείξης για ούρηση</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Επιδημιολογία

Υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες για τον επιπολασμό του συνδρόμου επώδυνης κύστεως / διάμεσης κυστίτιδας. Παλαιότερες μελέτες που διεξήχθησαν στη Φιλανδία και στις ΗΠΑ έδειξαν ότι περίπου 10/100.000 υποφέρουν από διάμεση κυστίτιδα. Νεότερες μελέτες όμως στις ΗΠΑ ανεβάζουν το ποσοστό σε 50-60/100.000, ενώ Αυστριακή μελέτη αναφέρει ότι στις γυναίκες ο επιπολασμός της διάμεσης κυστίτιδας είναι 306/100.000. Οι γυναίκες προσβάλλονται πιο συχνά από τους άνδρες σε αναλογία 10:1 (*Temmi et al, 2007*).

#### Αιτιοπαθογένεια

Υπάρχει πληθώρα διαφορετικών θεωριών για την αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου (*Oberpenning et al, 2002*). Έχουν ενοχοποιηθεί:

- η λοίμωξη
- η φλεγμονή
- η ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων
- η βλάβη του ουροθηλίου και οι ανωμαλίες της στιβάδας των γλυκοζαμινογλυκανών
- οι αυτοάνοσοι μηχανισμοί
- ο μεταβολισμός του οξειδίου του αζώτου
- η αύξηση της συμπαθητικής νεύρωσης
- τοξικοί παράγοντες
- η υποξία

#### Διάγνωση

Η διάγνωση του συνδρόμου βασίζεται στα συμπτώματα, στη φυσική εξέταση, στην ανάλυση των ούρων, στην κυστεοσκόπηση και στη λήψη βιοψιών. Τα NIDDK διαγνωστικά κριτήρια βοηθούν στη διάγνωση όχι άμεσα αλλά εξ αποκλεισμού. Η παρουσία έλκους του Hunner είναι το μόνο απόλυτο κριτήριο ύπαρξης της διάμεσης κυστίτιδας, εν τούτοις, ο ελκωτικός τύπος αντιστοιχεί μόνο στο 10% όλων των περιπτώσεων διάμεσης κυστίτιδας. Χαρακτηριστικά του συνδρόμου είναι ο πόνος, ο οποίος είναι υπερηβικός και αυξάνει με την πλήρωση της κύστης. Ο πόνος υφίεται με την ούρηση, αλλά σύντομα επανεμφανίζεται. Η νυκτουρία αποτελεί σταθερό σύμπτωμα (*Errickson and Davies, 1998*).

#### Αντιμετώπιση



Η θεραπεία της διάμεσης κυστίτιδας είναι φαρμακευτική και μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα είτε ενδοκυστικά (πίνακας 2). Εναλλακτικές προσεγγίσεις και συμπληρωματικές θεραπείες έχουν επίσης επιχειρηθεί, όπως ειδική διαίτα, συμπεριφορική θεραπεία, βελονισμός, ύπνωση. Η επεμβατική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη διάταση της κύστεως υπό νάρκωση και τις ενδοσκοπικές μεθόδους (διουρηθρική αφαίρεση ελκών με ηλεκτροτόμο ή laser). Οι δεύτερες εφαρμόζονται όταν οι συντηρητικές μέθοδοι έχουν αποτύχει, ενώ οι ανοικτές επεμβάσεις για αφαίρεση της ουροδόχου κύστεως και εκτροπή των ούρων αποτελούν την έσχατη λύση, σε εξαιρετικά επιλεγμένους ασθενείς, όταν κάθε άλλη μέθοδος έχει αποτύχει (*Oberpenning et al, 2002*).

Πίνακας 2: Φαρμακευτική αντιμετώπιση διάμεσης κυστίτιδας

Συστηματική χορήγηση	Ενδοκυστική χορήγηση
Αντιισταμινικά	Πεντοζοπολυθειικό νάτριο (PPS)
Αντιφλεγμονώδη	Ηπαρίνη
Αντιχολινεργικά	Υαλουρονικό οξύ
Κορτικοστεροειδή	Διμεθυλσουλφοξείδιο (DMSO)
Ανοσοκατασταλτικά	BCG
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	Λιδοκαΐνη
Πεντοζοπολυθειικό νάτριο (PPS)	Βανιλοειδή

### 1.1.3 ΧΡΟΝΙΑ ΠΡΟΣΤΑΤΙΤΙΔΑ / ΧΡΟΝΙΟ ΠΥΕΛΙΚΟ ΑΛΓΟΣ

Η χρόνια προστατίτιδα δεν είναι πλήρως κατανοητή πάθηση. Υπάρχουν αρκετές αβεβαιότητες σχετικά με την αιτιολογία, τα διαγνωστικά κριτήρια και την κατάλληλη θεραπεία. Στο 5-10% των περιπτώσεων η χρόνια προστατίτιδα είναι αποδεδειγμένα βακτηριακής αιτιολογίας. Το υπόλοιπο 90% ταξινομείται ως χρόνια μη βακτηριακή προστατίτιδα ή προτατοδυνία. Δεδομένου ότι τα υπάρχοντα συμπτώματα δεν καταδεικνύουν μεμονωμένα πάθηση του προστάτη έχει υιοθετηθεί ο όρος χρόνια προστατίτιδα / χρόνιο πυελικό άλγος.

#### Ορισμός

Σύμφωνα με τους Nickel και Weidner η χρόνια προστατίτιδα / χρόνια πυελικό άλγος είναι η δυσανεξία ή ο πόνος στην περιοχή της πυέλου που διαρκεί περισσότερο από 3 μήνες σε συνδυασμό με στείρα ούρα, με ή χωρίς λευκοκύτταρα στις προστατικές εκκρίσεις (σπέρμα, ούρα ή προστατική έκκριση μετά από μάλαξη του προστάτη) (Nickel and Weidner, 2000).

#### Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιολογία και η παθοφυσιολογία της χρόνιας προστατίτιδας / χρόνιου πυελικού άλγους παραμένει μυστήριο. Υπάρχουν αρκετές σχετικές υποθέσεις με μικρό βαθμό τεκμηρίωσης (Pontari et al, 2004). Σύμφωνα με αυτές ο πόνος και τα λοιπά συμπτώματα οφείλονται σε:

- Απόφραξη του κατώτερου ουροποιητικού
- Ενδοπροστατική παλινδρόμηση ούρων
- Ύπαρξη μικροβίων, που δεν ανιχνεύονται με τις υπάρχουσες εργαστηριακές μεθόδους
- Ανοσολογικά αίτια
- Νευρομυϊκά αίτια
- Παθογενετικούς μηχανισμούς παρόμοιους με αυτούς της διάμεσης κυστίτιδας

#### Διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται στην συμπτωματολογία (ουρογεννητικό άλγος διάρκειας πάνω από 3 μήνες) σε συνδυασμό με απουσία άλλης παθολογίας από το κατώτερο ουροποιητικό. Ο ουροδυναμικός έλεγχος δείχνει μειωμένη ροή ούρων, ατελή χάλαση του αυχένα της κύστης και της προστατικής ουρήθρας και αυξημένες ουρηθρικές πιέσεις στην ηρεμία. Ο έξω σφιγκτήρας λειτουργεί φυσιολογικά κατά την ούρηση. Στο εργαστήριο χρήσιμη για τη διάγνωση είναι το τεστ των τεσσάρων δοχείων κατά Stamey – Mears (Schaeffer et al, 2002).

#### Αντιμετώπιση

Συνεπεία της άγνωστης αιτιολογίας του συνδρόμου έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση. Οι περισσότερες περιπτώσεις απαιτούν πολυπαραγοντική θεραπεία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει χορήγηση α-αναστολέων, αντιβιοτικών, αναλγητικών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών, αναστολέων 5α-αναγωγάσης,

αλλοπουρινόλης, φυτοθεραπείας, μυοχαλαρωτικών, υποστηρικτικών μέτρων και σπανιότερα χειρουργική αντιμετώπιση (*Schaeffer et al, 2002, Pontari, 2003*).

#### 1.1.5 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΠΩΔΥΝΗΣ ΟΥΡΗΘΡΑΣ

Το σύνδρομο αυτό αποτελεί λιγότερο αποσαφηνισμένη κλινική οντότητα με πολύ λίγες σχετικές κλινικές μελέτες. Ως πιθανά αίτια αναφέρονται οι συγκεκαλυμμένες λοιμώξεις των περιουρηθρικών αδένων και πόρων και η ανεπάρκεια των οιστρογόνων. Μερικοί θεωρούν ότι το σύνδρομο αυτό αποτελεί μια πιο ήπια μορφή πρώιμων σταδίων του συνδρόμου επώδυνης ουροδόχου κύστεως / διάμεσης κυστίτιδας.

Σημειολογία ενδεικτική του συνδρόμου αποτελεί η ευαισθησία της ουρήθρας κατά την ψηλάφηση και η ανεύρεση ελαφρώς φλεγμονώδους ουρηθρικού βλεννογόνου κατά την ουρηθροσκόπηση. Στην κλινική πράξη η διάγνωση συνήθως τίθεται όταν υπάρχει δυσουρία με απουσία ουρολοίμωξης. Παρόλα αυτά, η τεκμηρίωση της απουσίας ουρολοίμωξης δεν στερείται προβλημάτων καθότι οι χρησιμοποιούμενες διαγνωστικές μέθοδοι στερούνται ευαισθησίας. Τα ευρήματα του ουροδυναμικού ελέγχου είναι παθολογικά, αλλά όχι παθογνωμονικά.

Όσον αφορά στην αντιμετώπιση δεν υπάρχει ομοφωνία. Οι διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν χορήγηση αντιβιοτικών, αντιφλεγμονωδών, αναλγητικών, α-αναστολέων, βελονισμού, laser. Η ψυχολογική υποστήριξη είναι επίσης σημαντική (*Kaur et al, 2007*).

#### 1.1.6 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΟΣΧΕΪΚΟΥ ΑΛΓΟΥΣ

Η επίπτωση του χρόνιου οσχείκου άλγους παραμένει άγνωστη. Η εντόπιση του πόνου μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη, ο δε χαρακτήρας συνεχής ή διαλείπων.

Η διάγνωση βασίζεται καταρχήν στη λήψη λεπτομερούς ιστορικού και την κλινική εξέταση. Η γενική εξέταση των ούρων και υπερηχογραφικός έλεγχος θεωρούνται απαραίτητα. Απεικονιστικές μέθοδοι όπως η αξονική και η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιούνται για να αυξήσουν την πιθανότητα σωστής διάγνωσης.

Η αντιμετώπιση είναι χειρουργική όταν η βλάβη είναι εντοπισμένη. Αντίθετα, σε περίπτωση μη εντοπισμένης βλάβης πρέπει να ακολουθείται αρχικά συντηρητική αγωγή, η οποία συνίσταται στη χορήγηση αναλγητικών, αντιβιοτικών, ηλεκτρική διέγερση και αποκλεισμό νεύρων. Επί αποτυχίας της συντηρητικής αγωγής η χειρουργική θεραπεία (επιδιδυμεκτομή ή/και ορχεκτομή) αποτελεί επιλογή. Η μικροχειρουργική ορχική απονεύρωση αποτελεί επίσης επιλογή καθώς υπάρχουν ενθαρρυντικές αναφορές στη βιβλιογραφία (*Granitsiotis and Kirk, 2004, Heidenreich et al, 2002*).

#### 1.1.7 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Η ενδομητρίωση είναι μια κατάσταση με αυξανόμενη επίπτωση στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία έκτοπου ενδομητρικού βλεννογόνου (δηλαδή ύπαρξη βλεννογόνου εκτός της μητρικής κοιλότητας). Η ακριβής αιτιολογία της παραμένει υπό συζήτηση, πάντως η συσχέτισή της με την ατοκία είναι γενικά αποδεκτή. Η ενδομητρίωση και το χρόνιο πυελικό άλγος παραμένουν δυο από τα πιο πολύπλοκα προβλήματα στη γυναικολογία. Σε μερικές γυναίκες είναι δύσκολο να προσδιοριστεί κατά πόσο η ενδομητρίωση αποτελεί το αίτιο του πόνου για τον οποίο ζητούν οι ασθενείς βοήθεια. Αναφέρεται ότι στις γυναίκες με χρόνιο πυελικό άλγος που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκόπηση ανευρέθηκε ενδομητρίωση σε ποσοστό 32-50%. Το αντίστοιχο ποσοστό σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε λαπαροσκόπηση για άλλους λόγους ήταν 15-45% (*Kresch et al, 1984*).

Η δυσμηνόρροια και συχνά η δυσπαρεύνια θέτουν την υποψία για την ύπαρξη ενδομητρίωσης, καθώς αυτές αποτελούν συνήθεις εκδηλώσεις της. Ο πόνος είναι συνήθως κυκλικός και πιο έντονος κατά την προεμμηνορυσιακή περίοδο ή τις πρώτες μέρες της εμμηνορυσίας. Ενδομητριωτικές βλάβες που προσβάλλουν την ουροδόχο κύστη ή τον ουρητήρα μπορεί να συμβούν προκαλώντας αιματουρία ή ουρητηρική απόφραξη. Επίσης όταν οι βλάβες προσβάλλουν το έντερο, προκαλείται αιμορραγία από το ορθό που σχετίζεται με την έμμηνο ρύση (*Child and Tan, 2001*). Η διάγνωση πάντως επιβεβαιώνεται μόνο επεμβατικά, συνήθως με λαπαροσκόπηση, καθώς έτσι παρέχεται η δυνατότητα εύρεσης, εκτομής των βλαβών και ιστολογικής εξέτασης τους (*Rice, 2002*).

Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει αναλγητικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη για την καταπράυνση του πόνου κατά την έμμηνο ρύση. Η ορμονική θεραπεία με προγεστερόνη ή από τους στόματος αντισυλληπτικά μπορεί να αναστείλει την ενδομητρίωση, αλλά δεν προσφέρει ίαση. Η χορήγηση LHRH αναλόγων προκαλεί τεχνητή εμμηνόπαυση και συνήθως χρησιμοποιείται πριν τη χειρουργική αντιμετώπιση με σκοπό τη βελτίωση του χειρουργικού αποτελέσματος και τη μείωση των χειρουργικών επιπλοκών (*Child and Tan, 2001*). Η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί πρόκληση καθώς η εκτεταμένη αφαίρεση της ενδομητριωτικής βλάβης είναι απαραίτητη. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με λαπαροσκοπική επέμβαση. Ωστόσο, ο πόνος που σχετίζεται με την ενδομητρίωση μπορεί να συνεχιστεί και μετά την αφαίρεση των βλαβών (*Redwine and Wright, 2001*).

#### 1.1.8 ΑΛΓΟΣ ΑΙΔΟΙΟΥ

Το αιδοϊκό άλγος δεν αποτελεί σπάνια κλινική οντότητα, καθώς σύμφωνα με κάποιες επιδημιολογικές μελέτες ο επιπολασμός του κυμαίνεται από 1,7 έως 15%. Η διάγνωση βασίζεται στη λήψη προσεκτικού ιστορικού αποκλείοντας φλεγμονώδεις ή δερματολογικές ανωμαλίες. Πόνος μπορεί να εκλυθεί ως απάντηση σε ελαφρά πίεση των χειλέων, του προδρόμου, ή των υπολειμμάτων του υμένα. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες θεραπείες, παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα για τις περισσότερες από αυτές. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει φαρμακευτική χορήγηση αντικαταθλιπτικών και αντισπασμωδικών, βιοανάδραση πυελικού εδάφους, συμπεριφοριστική θεραπεία, τοπικές θεραπείες και σπανιότερα χειρουργική αντιμετώπιση. Οι περισσότερες γυναίκες αναφέρουν σημαντική βελτίωση όταν εφαρμόζεται κάποια από τις παραπάνω προσεγγίσεις ή συνδυασμός αυτών (*Reed, 2006*).

## 1.2 ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση του χρόνιου και νευροπαθητικού πόνου. Η πρώτη αναφορά της αναλγητικής δράσης έγινε πριν 40 χρόνια. Αυτή η αποτελεσματικότητα έχει πια αποδειχθεί με κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις (*Saarto and Wiffen, 2007*). Τα αντικαταθλιπτικά είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου ακόμη και όταν ο ασθενής δεν πάσχει από κατάθλιψη. Πολλές ελεγχόμενες μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών σε διάφορα σύνδρομα χρόνιου πόνου, αλλά λίγα είναι γνωστά για την αποτελεσματικότητά τους στο χρόνια πυελικό άλγος (*Lynch, 2001*).

### 1.2.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Στα αντικαταθλιπτικά φάρμακα περιλαμβάνονται τα τρικυκλικά, που είναι παλαιότερα, οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) και οι αναστολείς επαναπρόσληψης της νορεπινεφρίνης (SNRI), που είναι νεότερα φάρμακα. Η αμιτρυπιλίνη, η ιμιπραμίνη, η νοριτριπτυλίνη και η δεσιπραμίνη περιλαμβάνονται στα τρικυκλικά. Η παροξετίνη και η φλουοξετίνη ανήκουν στα SSRI's, ενώ η βενλαφαξίνη και η ντουλοξετίνη στα SNRI's.

### 1.2.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Ο μηχανισμός με τον οποίο το εν λόγω φάρμακο εξουδετερώνει τον πόνο σε πολλές διαφορετικές παθήσεις δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητός. Φαίνεται ότι τα αντικαταθλιπτικά ασκούν τη δράση τους με ποικίλους τρόπους. Μάλιστα τα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας εμφανίζουν δράση διαφορετικού βαθμού, η οποία δικαιολογεί το διαφορετικό φαρμακολογικό προφίλ τους.

Είναι πιθανόν ότι αυξάνουν τη συγκέντρωση ορισμένων νευροδιαβιβαστών που μπορούν να μειώνουν στο νωτιαίο μυελό τα νευρικά μηνύματα που έχουν σχέση με τον πόνο. Η φαρμακολογική δράση επιτυγχάνεται με αναστολή της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης, της σεροτονίνης, της 5-υδροξυτριπταμίνης, με άμεση ή έμμεση δράση στους υποδοχείς οπιοειδών, με αναστολή των υποδοχέων ισταμίνης, 5-υδροξυτριπταμίνης, N-μεθυλ-D-ασπαρτάσης, με αναστολή των αντιχολινεργικών υποδοχέων, με αναστολή της δραστηριότητας των καναλιών

ιόντων  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  και με αναστολή της επαναπρόσληψης της αδενοσίνης (Sawynok *et al*, 2001).

### 1.3 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στο χρόνια ουρογεννητικό πνευλικό άλγος. Να μελετηθεί κατά πόσο τα αντικαταθλιπτικά είναι σε θέση να θεραπεύσουν ή να βελτιώσουν τον χρόνια πνευλικό πόνο. Επίσης, να προσδιοριστεί σε ποιες κατηγορίες χρόνιου πνευλικού άλγους επιτυγχάνεται καλύτερη δράση. Τέλος, σκοπός είναι να αξιολογηθούν οι μελέτες, από τις οποίες θα προκύψουν τα συμπεράσματα, όσον αφορά στην μεθοδολογική τους ποιότητα και στο βαθμό τεκμηρίωσης που παρέχουν.

## 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε με σκοπό την εύρεση των σχετικών με το θέμα μελετών και την απάντηση στα τεθέντα ερωτήματα περιλάμβανε συνοπτικά :

- τη δημιουργία του καταλληλότερου δυνατού αλγόριθμου
- την αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων
- τη μελέτη των τίτλων και περιλήψεων των μελετών αυτών
- τη μελέτη των πλήρων κειμένων των πλέον σχετικών μελετών
- την τελική επιλογή των άρθρων που θα αποτελούσαν το υλικό της παρούσας ανασκόπησης, με βάση κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού
- την ανάλυση των δεδομένων κάθε μελέτης

Η αναζήτηση έγινε μέσω της βάσης δεδομένων “Medline” και στις παραπομπές των άρθρων που ανακτήθηκαν από εκεί. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις κλειδιά: antidepressants, amitriptyline, paroxetine, fluoxetine, duloxetine, venlafaxine, imipramine, desipramine, sertraline, citalopram, doxepin, chronic pelvic pain, interstitial cystitis, vulvodynia, prostatitis, endometriosis.

Από την ανασκόπηση αποκλείστηκαν όσες μελέτες διερευνούσαν την αποτελεσματικότητα συνδυασμού φαρμάκων, οι δευτερογενείς μελέτες (ανασκοπήσεις, μεταανάλυσεις, κατευθυντήριες οδηγίες), οι ανακοινώσεις περιπτώσεων και οι αναδρομικές μελέτες. Δεν υπήρξε περιορισμός ως προς τη χρονολογία δημοσίευσης των μελετών, ενώ ανασκοπήθηκαν μόνο οι γραμμένες στα αγγλικά μελέτες.

Η μεθοδολογική ποιότητα των μελετών αξιολογήθηκε με βάση τα κριτήρια Oxford, όπως αυτά αναφέρονται στον πίνακα 3. Με τα κριτήρια αυτά, τα οποία αφορούν στο σχεδιασμό των μελετών και στην ποιότητα των δεδομένων, έγινε βαθμολόγηση των μελετών από το ανώτερο επίπεδο τεκμηρίωσης ένα έως το κατώτερο επίπεδο πέντε (*Philips et al, 2002*).



### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Ο αλγόριθμο αναζήτησης (antidepressants OR amitriptyline OR paroxetine OR fluoxetine OR duloxetine OR venlafaxine OR imipramine OR desipramine OR sertraline OR citalopram OR doxepin) AND (chronic pelvic pain OR interstitial cystitis OR vulvodynia OR prostatitis OR endometriosis) μέχρι και τις 30 Αυγούστου 2008 έδινε στη βάση δεδομένων MEDLINE 118 παραπομπές με τον όρο αναζήτησης να βρίσκεται παντού μέσα στο άρθρο. Κατόπιν ανάγνωσης των τίτλων και των περιλήψεων απορρίφθηκαν 54 παραπομπές ως μη σχετικές με το θέμα διερεύνησης. Από τις υπόλοιπες 64 οι 4 (ανασκοπήσεις) απορρίφθηκαν καθώς τα άρθρα δεν ήταν γραμμένα στην αγγλική γλώσσα. Μετά την ανάγνωση των κειμένων των υπολοίπων 60 μελετών και των παραπομπών αυτών τα άρθρα που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής ήταν 9. Από τα υπόλοιπα 51, τα 43 αφορούσαν σε δευτερογενείς μελέτες, 4 σε ανακοινώσεις περιπτώσεων, 2 σε αναδρομικές μελέτες και 2 σε μελέτες που χρησιμοποιούσαν συνδυασμό αντικαταθλιπτικού με άλλο φάρμακο.

Οι 9 μελέτες που ανασκοπήθηκαν και από τις οποίες έγινε η εξαγωγή των δεδομένων είναι οι εξής:

1. Hanno PM, Buehler J, Wein AJ. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. J Urol 1989
2. van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. J Urol 2004
3. van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. J Urol 2005
4. van Ophoven A, Hertle L. The dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine for the treatment of interstitial cystitis: results of an observational study. J Urol 2007
5. Lee RA, West RM, Wilson JD. The response to sertraline in men with chronic pelvic pain syndrome. Sex Transm Infect 2005

6. -Reed BD, Caron AM, Gorenflo DW, Haefner HK. Treatment of vulvodynia with tricyclic antidepressants: efficacy and associated factors. J Low Genit Tract Dis 2006
7. Engel CC JR, Walker EA, Engel AL, Bullis J, Armstrong A. A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. J Psychosom Res 1998
8. Walker EA, Roy-Byrne PP, Katon WJ, Jemelka R. An open trial of nortriptyline in women with chronic pelvic pain. Int J Psychiatry Med 1991
9. Brown CS, Franks AS, Wan J, Ling FW. Citalopram in the treatment of women with chronic pelvic pain: an open-label trial. J Reprod Med 2008

Οι παραπάνω μελέτες με τις δόσεις των φαρμάκων, τον αριθμό των ασθενών και τα χαρακτηριστικά στοιχεία τους (ηλικία, αναλογία ανδρών-γυναικών, διάρκεια συμπτωμάτων) περιγράφονται στους πίνακες. Επίσης στους πίνακες περιγράφονται τα μέτρα αποτελεσματικότητας.

## 3.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΛΕΤΩΝ

### 3.2.1 Αμιτριπυλίνη

Για την αμιτριπυλίνη βρέθηκαν 4 μελέτες, εκ των οποίων 3 για τη διάμεση κυστίτιδα (*Hanno et al, 1989, van Ophoven et al, 2004, van Ophoven et al, 2005*) και 1 για το χρόνιο αιδοϊκό άλγος (*Reed et al, 2006*).

Ο Hanno και συνεργάτες δημοσίευσαν μια μελέτη που αφορούσε στη χορήγηση αμιτριπυλίνης 75mg σε 25 γυναίκες ασθενείς, μέσης ηλικίας 42,3 έτη, που έπασχαν από διάμεση κυστίτιδα και δεν είχαν ανταπόκριση σε προηγούμενες άλλες θεραπείες. Οι 5 από τις ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη, λόγω μη ανοχής του φαρμάκου στις 3 πρώτες εβδομάδες κατά τις οποίες επιτεύχθηκε σταδιακά η δόση των 75 mg.

Ως μέτρο αποτελεσματικότητας για τον πόνο χρησιμοποιήθηκε η 100mm VAS (Visual Analogue Scale), ενώ χρησιμοποιήθηκαν και ερωτηματολόγια για τη συχνουρία, νυκτουρία και άλλες παραμέτρους.

Από τις 20 ασθενείς που ανέχτηκαν το φάρμακο οι 10 διέκοψαν τη θεραπεία κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, είτε λόγω παρενεργειών, είτε λόγω μη ανταπόκρισης. Οι συγγραφείς αναφέρουν μείωση του πόνου και της συχνουρίας σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, όχι όμως της νυκτουρίας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν υπνηλία, ξηροστομία και αύξηση βάρους. Η μελέτη έχει πολύ μικρό ποιοτικό score, παρέχοντας επίπεδο τεκμηρίωσης 4.

Ο van Ophoven και συνεργάτες δημοσίευσαν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, διπλή τυφλή μελέτη με ασθενείς που έπασχαν από διάμεση κυστίτιδα. Συνολικά 50 ασθενείς (44 γυναίκες και 6 άνδρες) έλαβαν αμιτριπυλίνη ή placebo για διάστημα 4 μηνών. Η μέγιστη δόση της αμιτριπυλίνης ορίστηκε στα 100mg.

Ως πρωτογενές μέτρο αποτελεσματικότητας υπολογίστηκε ο δείκτης συμπτωμάτων και προβλημάτων O'Leary-Sant IC, ενώ ως δευτερογενές μέτρο αποτελεσματικότητας για τον πόνο και την επιτακτικότητα ορίστηκε η 100mm VAS.

Το ποσοστό απόσυρσης ήταν χαμηλό, της τάξης του 4% (1 ασθενής από κάθε ομάδα), λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο πόνος και η επιτακτικότητα βελτιώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στην ομάδα της

αμιτριπυλίνης σε σχέση με την ομάδα του placebo. Επίσης το score συμπτωμάτων βελτιώθηκε σημαντικά στην ομάδα της αμιτριπυλίνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν περισσότερες στην ομάδα της αμιτριπυλίνης με συχνότερη την ξηροστομία. Η μελέτη λαμβάνει υψηλό επίπεδο τεκμηρίωσης, της τάξης του 1.

Μια ακόμη μελέτη της αμιτριπυλίνης σε ασθενείς με διάμεση κυστίτιδα δημοσιεύτηκε από τον van Ophoven και συνεργάτες. Αυτή η μελέτη ήταν, προοπτική, ανοικτής ετικέτας, μελέτη παρατήρησης και σκοπό είχε να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μακρόχρονης χορήγησης αμιτριπυλίνης. Συγκεκριμένα 94 ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, μια που πληρούσε όλα τα κριτήρια NIDDK και μια που, ενώ είχε τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της διάμεσης κυστίτιδας, είχε τουλάχιστον ένα κριτήριο αποκλεισμού.

Οι ασθενείς των οποίων το ερωτηματολόγιο GRA (Global Response Assessment) έδειξε βελτίωση θεωρήθηκε ότι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα όσον αφορά στον πόνο και την επιτακτικότητα υπολογίστηκε με βάση την 100mm VAS.

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 19 μήνες, η μέση ημερήσια δόση 55 mg (με μέγιστη τα 150 mg), ενώ το ποσοστό ανταπόκρισης 64%. Το ποσοστό απόσυρσης ήταν ήταν 31 %, λόγω κυρίως μη ανταπόκρισης στη θεραπεία και λιγότερο λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών. Όσον αφορά στα συμπτώματα υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση μετά τη θεραπεία.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ξηροστομία και αύξηση βάρους. Συνολικά το 84% των ασθενών εμφάνισε παρενέργειες.

Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η χρήση της αμιτριπυλίνης όταν γίνεται με συνετό τρόπο είναι καλά ανεκτή και επίσης αποτελεσματική κατά παρόμοιο τρόπο και στις δυο ομάδες ασθενών. Η μελέτη παρέχει βαθμό τεκμηρίωσης 2.

Η Reed και συνεργάτες δημοσίευσαν μια μη ελεγχόμενη μελέτη, στην οποία χορηγήθηκαν αντικαταθλιπτικά ή άλλα φάρμακα σε 271 γυναίκες μέσης ηλικίας 37,3 έτη, που έπασχαν από χρόνιο αιδοϊκό άλγος.

Από τις 271 ασθενείς οι 162 έγινε εφικτό να εκτιμηθούν στους 3.2 μήνες, κατά μέσο όρο από την έναρξή της θεραπείας. (ποσοστό απόσυρσης 59,7%). Από τις 162 οι 111 έλαβαν αμιτριπυλίνη, οι 11 άλλο τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό, οι 17 SSRI's και οι υπόλοιπες άλλο φάρμακο. Από τις 111 γυναίκες που

έλαβαν αμιτριπυλίνη οι 71 συνέχιζαν τη λήψη του φαρμάκου τη χρονική στιγμή του follow-up. Στην ομάδα της αμιτριπυλίνης, η οποία αποτέλεσε και την κύρια ομάδα της μελέτης, η δόση που χορηγήθηκε ήταν μέχρι και 225 mg ημερησίως.

Ως μέτρο αποτελεσματικότητας αναφορικά με τον πόνο χρησιμοποιήθηκε η δεκαβάθμια κλίμακα πόνου.

Από τη μελέτη προέκυψε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν αμιτριπυλίνη για όλο το χρονικό διάστημα μέχρι το follow-up είχαν σε στατιστικά μεγαλύτερο βαθμό αυξημένη πιθανότητα να έχουν βελτίωση του πόνου κατά 50% σε σχέση με τις ασθενείς που είτε δεν ελάμβαναν αμιτριπυλίνη ή είχαν διακόψει το φάρμακο πριν γίνει follow-up. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν όταν η ανάλυση έγινε για το σύνολο των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Η μελέτη με βάση τα κριτήρια Oxford λαμβάνει βαθμό 4.

### 3.2.2 Νορτριπυλίνη

Μια μελέτη βρέθηκε για την νορτριπυλίνη (*Walker et al, 1991*), η οποία αφορούσε 14 γυναίκες με χρόνια πνευλικό άλγος γενικά. Η δόση που χορηγήθηκε ήταν 100 mg και επιτεύχθηκε με σταδιακή τιτλοποίηση διάρκειας 2 εβδομάδων. Η μελέτη πέραν του μικρού αριθμού ασθενών είχε και μεγάλο ποσοστό απόσυρσης, της τάξης του 50%, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ως μέτρα αποτελεσματικότητας χρησιμοποιήθηκαν η 100mm VAS και η Hopkins Symptom Check List (SCL-90). Οι 6 από τις 7 ασθενείς δεν ανέφεραν καθόλου πόνο, ή ανέφεραν μείωση πόνου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στους 2 μήνες της θεραπείας.

Η μελέτη αυτή λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, του μεγάλου ποσοστού απόσυρσης, του ελλιπούς follow up και του τρόπου σχεδιασμού της χαρακτηρίζεται από ανεπαρκές επίπεδο τεκμηρίωσης και με βάση τα κριτήρια Oxford παίρνει βαθμό 4.

### 3.2.3 Σερτραλίνη

Όσον αφορά στη σερτραλίνη βρέθηκαν δυο μελέτες (*Lee et al, 2005, Engel et al, 1998*).

Ο Lee και συνεργάτες δημοσίευσαν τη μόνη μελέτη που αφορά αποκλειστικά σε άνδρες με χρόνια πυελικό άλγος / χρόνια προστατίτιδα, σε μικρό όμως αριθμό μόλις 14 ασθενών, ηλικίας 18-65 ετών.

Αρχικά οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν φάρμακο ή placebo για 13 εβδομάδες, ενώ μετά την 13<sup>η</sup> εβδομάδα αποκαλύφθηκε η θεραπεία και δόθηκε η δυνατότητα στους ασθενείς της ομάδας του placebo να λάβουν το φάρμακο όπως και οι υπόλοιποι ασθενείς στη δόση των 50 mg για άλλες 13 εβδομάδες.

Ως μέτρα αποτελεσματικότητας της θεραπείας χρησιμοποιήθηκαν τα PSS (Prostatic Symptom Severity) και PSF (Prostatic Symptom Frequency) scores, η HAD (Hospital Anxiety and Depression) κλίμακα και ένα ψυχοσεξουαλικό ερωτηματολόγιο στην αρχή της μελέτης, στους 6, 13 και 26 εβδομάδες.

Η μελέτη είχε μικρό ποσοστό απόσυρσης (1 ασθενής που ελάμβανε placebo), ενώ δεν υπήρξαν διαφορές στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Κατά την 13<sup>η</sup> εβδομάδα (όσο διαρκούσε τυχαιοποίηση) δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων στους δείκτες αποτελεσματικότητας, ενώ όταν οι ασθενείς έμαθαν τι φάρμακο έπαιρναν σημειώθηκε βελτίωση σύμφωνα με τα μέτρα αποτελεσματικότητας.

Οι συγγραφείς αναγνωρίζουν τη μικρή ισχύ της μελέτης, τη μη χρήση του πλέον κατάλληλου ερευνητικού εργαλείου (index score για τη χρόνια προστατίτιδα) και την αδυναμία να αποκλείσουν την placebo θεραπευτική δράση. Και αυτή η μελέτη έχει χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης, της τάξης του 3.

Ο Engel και συνεργάτες δημοσίευσαν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, crossover μελέτη κατά την οποία χορηγήθηκε σετραλίνη σε γυναίκες με χρόνια πυελικό άλγος.

Από τις 33 συνολικά γυναίκες, μετά από περίοδο δοκιμής 10 ημερών χορήγησης placebo, 25 τελικά κρίθηκαν κατάλληλες για τυχαιοποίηση. Από αυτές οι 23 ολοκλήρωσαν τη μελέτη, καθώς μια αποσύρθηκε λόγω μη ανταπόκρισης στη θεραπεία και μια λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο μέσος χρόνος ηλικίας των γυναικών ήταν 29 έτη, ενώ η δοσολογία της σετραλίνης ήταν 50 mg δυο φορές ημερησίως. Αρχικά οι δυο ομάδες έλαβαν φάρμακο ή placebo για 6 εβδομάδες, ακολούθησαν 2 εβδομάδες

χορήγησης σε όλες τις γυναίκες placebo (wash out period) και στη συνέχεια για 6 εβδομάδες χορηγήθηκε αντίστροφα η θεραπεία.

Ως μέτρο αποτελεσματικότητας για τον πόνο υπολογίστηκε το CPI (Composite Pain Intensity) score, ενώ για την κατάθλιψη υπολογίστηκε η κλίμακα HAM-D (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression). Παρά το γεγονός ότι και τα δυο scores ήταν καλύτερα όσον αφορά στην θεραπεία με σερτραλίνη σε σχέση με την placebo θεραπεία, η διαφορά ήταν στατιστικά και κλινικά μη σημαντική. Σύμφωνα με τα κριτήρια Oxford η μελέτη λαμβάνει επίπεδο τεκμηρίωσης 2.

#### 3.2.4 Ντουλοξετίνη

Η μόνη μελέτη που βρέθηκε για την ντουλοξετίνη (*van Ophoven et al, 2007*) οποία αφορούσε σε 48 γυναίκες με διάμεση κυστίτιδα, μέσης ηλικίας 48,9 έτη. Οι συγγραφείς χορήγησαν την ντουλοξετίνη σε δόση 40 mg 2 φορές ημερησίως για 5 εβδομάδες, αφού προηγήθηκαν 3 εβδομάδες σταδιακής επίτευξης της δόσης.

Το ποσοστό απόσυρσης ήταν 35,4%, καθώς 17 ασθενείς διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών με προεξάρχουσα και σταθερή παρενέργεια τη ναυτία.

Οι ασθενείς που ανέφεραν μέτρια ή σημαντική βελτίωση στη συνολική ευεξία με βάση το GRA (Global Response Assessment) ερωτηματολόγιο, θεωρήθηκε ότι ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας όσον αφορά στον πόνο έγινε την 8<sup>η</sup> εβδομάδα χρησιμοποιώντας την 100mm VAS.

Συνολικά μόνο 5 ασθενείς ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση όσον αφορά στα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου του πόνου. Ως μη ελεγχόμενη μελέτη παρατήρησης, η μελέτη λαμβάνει βαθμό τεκμηρίωσης 4.

#### 3.2.5 Σιταλοπράμη

Για τη σιταλοπράμη βρέθηκε μια μελέτη που αφορούσε σε γυναίκες με χρόνια πυελικό άλγος (*Brown et al, 2008*).

Ο Brown δημοσίευσε το 2008 μια open-label μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων με 14 γυναίκες. Μετά από περίοδο 2 εβδομάδων χορήγησης

placebo εκτιμήθηκε η κλίμακα CGI-I (Clinical Global Impression Improvement), για τον έλεγχο της ανταπόκρισης ή μη στην placebo θεραπεία. Στις 12 ασθενείς που ο δείκτης έδειξε ότι δεν ανταποκρίθηκαν στην placebo θεραπεία χορηγήθηκε σιταλοπράμη για 12 εβδομάδες σε δοσολογία από 20 έως 60 mg ημερησίως.

Ως δείκτες αποτελεσματικότητας χρησιμοποιήθηκαν για την κατάθλιψη η HAM-D κλίμακα, για τον πόνο η McGill Pain Intensity scale, όπως επίσης και ο Pain Disability Index. Και οι 12 γυναίκες ολοκλήρωσαν τη μελέτη, ενώ οι 11 από αυτές επέλεξαν να συνεχίσουν τη θεραπεία μετά το πέρας της μελέτης.

Ο δείκτης κατάθλιψης μειώθηκε σημαντικά μετά από τις 12 εβδομάδες, υπήρξε μια τάση για σημαντική βελτίωση του πόνου, ενώ δεν υπήρξε καμιά διαφορά στο δείκτη ανικανότητας σχετιζόμενης με τον πόνο. Από πλευράς μεθοδολογικής ποιότητας η μελέτη συγκεντρώνει χαμηλό σκορ με επίπεδο τεκμηρίωσης 4.



#### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το χρόνιο πυελικό άλγος είναι δύσκολα αντιμετωπίσιμο. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία, αλλά προτείνεται ευρύ φάσμα θεραπειών, μεταξύ των οποίων σε πολλές περιπτώσεις και η χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Πολλές ελεγχόμενες μελέτες υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών σε διάφορα σύνδρομα χρόνιου πόνου, αλλά λίγα είναι γνωστά για την αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών στο χρόνιο πυελικό άλγος (*Onghena and van Houdenhove, 1992*).

Η θεραπεία με αντικαταθλιπτικά βασίστηκε στο παρελθόν σε μικρές μελέτες (*Beresin, 1986, Hanno et al, 1989, Walker et al, 1991*). Στο παρελθόν επίσης, έχουν γίνει συστηματικές ανασκοπήσεις, όσον αφορά στη θεραπεία επιμέρους κατηγοριών του συνδρόμου, εξετάζοντας συνολικά όλο το φάσμα της υπάρχουσας φαρμακευτικής θεραπείας (*Dimitrakon et al, 2007*). Δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία συστηματική ανασκόπηση που να εξετάζει την αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών μόνο, είτε για το σύνολο του συνδρόμου, είτε για επιμέρους κατηγορίες αυτού, ενώ επίσης δεν έχει γίνει σύγκριση μεταξύ των αντικαταθλιπτικών.

Σημαντικό πρόβλημα στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας είναι η ετερογένεια των μελετών όσον αφορά στον ορισμό και την πλήρη κατανόηση του χρόνιο πυελικού άλγους.

Από την ανασκόπηση αυτή προκύπτει ότι το πιο συχνά μελετώμενο φάρμακο είναι η αμιτριπυλίνη, ενώ η πιο συχνά μελετώμενη πάθηση είναι η διάμεση κυστίτιδα. Συνολικά βρέθηκαν τέσσερις μελέτες που αφορούσαν στην αμιτριπυλίνη, ενώ οι μελέτες για τη διάμεση κυστίτιδα ήταν τρεις.

Συνολικά βρέθηκαν τρεις ελεγχόμενες τυχαιοποιημένες μελέτες, εκ των οποίων δυο με την σεφτραλίνη και μια με την αμιτριπυλίνη. Η μελέτη του Lee με τη σεφτραλίνη είναι η μόνη που έχει διενεργηθεί για τη χρόνια προστατίτιδα, αλλά είναι χαμηλής ισχύος και με μεθοδολογικά κενά (*Lee et al, 2005*). Η μελέτη του Engel με τη σεφτραλίνη για το χρόνιο πυελικό άλγος παρέχει καλύτερο επίπεδο τεκμηρίωσης, αλλά είναι και αυτή χαμηλής ισχύος (*Engel et al, 1998*). Η μελέτη του van Orphoven με την αμιτριπυλίνη για τη διάμεση κυστίτιδα έχει το καλύτερο ποιοτικό score, καθώς είναι διπλή τυφλή,

τυχαιοποιημένη μελέτη με μικρό ποσοστό απόσυρσης και σημαντικό αριθμό ασθενών (*van Ophoven et al, 2007*).

Από τις υπάρχουσες μελέτες προκύπτει ότι η αμιτριπυλίνη είναι το πιο αποτελεσματικό φάρμακο και ότι στη διάμεση κυστίτιδα παρατηρείται η μεγαλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά.

Σε όσες μελέτες προσδιορίστηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες προέκυψε ότι τα αντικαταθλιπτικά είναι γενικά ασφαλή φάρμακα με ανεκτές παρενέργειες. Τα ποσοστά απόσυρσης στις περισσότερες μελέτες δεν ήταν υψηλά και δεν οφείλονταν μόνο στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Πάντως, η χορήγηση των αντικαταθλιπτικών σε όλες σχεδόν τις μελέτες ήταν για μικρό χρονικό διάστημα. Εξάιρεση αποτελεί η μελέτη του van Ophoven του 2005 με την αμιτριπυλίνη, η οποία έδειξε ότι σε μακροχρόνια χρήση και σε συγκεκριμένες δόσεις το φάρμακο είναι καλά ανεκτό, με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του να συμβάλουν στην απόσυρση 25 ασθενών (ποσοστό 26%).

Οι υπάρχουσες μελέτες γενικά κρίνονται ανεπαρκείς λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών, της έλλειψης τυχαιοποίησης, του μικρού χρόνου παρακολούθησης και λόγω της χαμηλού βαθμού τεκμηρίωσης που παρέχουν σύμφωνα με τα κριτήρια Oxford.

## **5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Τα αντικαταθλιπτικά είναι ασφαλή, γενικώς ανεκτά φάρμακα και έχουν θέση στην αντιμετώπιση του χρόνιου ουροποιογεννητικού-πυελικού άλγους. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στην περίπτωση του συνδρόμου επώδυνης ουροδόχου κύστεως / διάμεσης κυστίτιδας, όπου έχει διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα της αμιπριπυλίνης.

Ωστόσο, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια καλύτερα σχεδιασμένων, μεγαλύτερων, ελεγχόμενων τυχαιοποιημένων μελετών για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων όσον αφορά στον ακριβή ρόλο και στην αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών στο χρόνιο πυελικό άλγος γενικά και στις επιμέρους κατηγορίες του ειδικότερα.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- Abrams P, Cardoso L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 116-126
- Beresin E. Imipramine in the treatment of chronic pelvic pain. *Psychosomatics* 1986; 27: 294-296
- Brown CS, Franks AS, Wan J, Ling FW. Citalopram in the treatment of women with chronic pelvic pain: an open-label trial. *J Reprod Med* 2008; 53:191-195
- Child TJ and Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61: 1735-1750
- Dimitrakov J, Kroenke K, Steers WD, Berde C, Zurakowski D, Freeman MR, Jackson JL. Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1922-1929
- Engel CC JR, Walker EA, Engel AL, Bullis J, Armstrong A. A randomized, double-blind crossover trial of sertraline in women with chronic pelvic pain. *J Psychosom Res* 1998; 44: 197-201
- Errickson DR, Davies MF. Interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998; 9: 174-183
- Fall M, Baranowski AP, Elneil S, Engeler D, Hughes J, Messelink EJ, Oberpenning F, Williams AC deC. Chronic pelvic pain. In: *EAU Guidelines* 2008
- Gillenwater JY, Wein AJ. Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987. *J Urol* 1988; 140: 203-206
- Granitsiotis P, Kirk D. Chronic testicular pain: an overview. *Eur Urol* 2004; 45: 430-436
- Hanno PM, Buehler J, Wein AJ. Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 1989; 141: 846-848

- Heidenreich A, Olbert P, Engelmann UH. Management of chronic testalgia by microsurgical testicular denervation. *Eur Urol* 2002; 41: 392-397
- Kaur H, Arunkalaivanan AS. Urethral pain syndrome and its management. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 348-351
- Kresch A, Seifer D, Sach L, Barrese I. Laparoscopy in 100 women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 672
- Lee RA, West RM, Wilson JD. The response to sertraline in men with chronic pelvic pain syndrome. *Sex Transm Infect* 2005; 81: 147-149
- Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 30-36
- Marszalek M, Wehrberger C, Temmi C, Ponholzer A, Berger I, Madersbacher S. Chronic pelvic pain and lower urinary Tract symptoms in both sexes: Analysis of 2749 participants of an urban screening project. *Eur Urol* 2008; (published online, ahead of print).
- Nickel JC, Weidner W. Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial therapy. *Infect Urol* 2000; 13: S22-S28
- Oberpenning F, van Ophoven A, Hertle L. Interstitial cystitis: an update. *Curr Opin Urol* 2002; 12: 321-32
- Onghena P, Van Houdenhove BV. Antidepressants-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta analysis of 39 placebo controlled studies. *Pain* 1992; 49:205-219
- Philips B, Ball C, Sackett D. The Oxford centre for evidence-based levels of evidence. 2002. [www.cebm.net](http://www.cebm.net)
- Pontari MA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in elderly men: toward better understanding and treatment. *Drugs Aging* 2003; 20: 1111-1125
- Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004; 172: 839-845
- Prankoff K, Constantino G. The use of amitriptyline in patients with urinary frequency and pain. *Urology* 1998; 51 (suppl 5A): 179-181
- Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001; 76: 358-365

- Reed BD. Vulvodynia: Diagnosis and Management. *Physician* 2006; 73: 1231-1238
- Reed BD, Caron AM, Gorenflo DW, Haefner HK. Treatment of vulvodynia with tricyclic antidepressants: efficacy and associated factors. *J Low Genit Tract Dis* 2006; 10: 245-251
- Rice VM. Conventional medical therapies for endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 343-352
- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17: CD005454
- Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 21-29
- Schaeffer AJ, Datta NS, Fowler JE, Krieger JN, et al. (Chronic Prostatitis Collaborative Research Network). Overview summary statement. Diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Urology* 2002; 60: 1-4
- Temmi C, Wehrberger C, Riedi C, Ponholzer A, Marszalek M, Madersbacher S. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol* 2007; 51: 803-808
- van Ophoven A, Pokupic S, Heinecke A, Hertle L. A prospective, randomized placebo controlled double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 2004; 172: 533-536
- van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *J Urol* 2005; 174: 1837-1840
- van Ophoven A, Hertle L. The dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine for the treatment of interstitial cystitis: results of an observational study. *J Urol* 2007; 177: 552-555
- Walker EA, Roy-Byrne PP, Katon WJ, Jemelka R. An open trial of nortriptyline in women with chronic pelvic pain. *Int J Psychiatry Med* 1991; 21: 245-252
- Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, Dawes MG, Barlow DH, Kennedy SH. Prevalence and incidence of chronic pelvic pain in primary care: evidence from a national general practice database. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1149-1155

## ΠΙΝΑΚΕΣ

A/A	ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ	ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ	ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
1	Hanno PM	The Journal of Urology	1989	Μη ελεγχόμενη
2	Van Ophoven A	The Journal of Urology	2004	RCT
3	Van Ophoven A	The Journal of Urology	2005	Μη ελεγχόμενη
4	Van Ophoven A	The Journal of Urology	2007	Μη ελεγχόμενη
5	Lee RA	Sex Transm Infect	2005	RCT
6	Reed BD	Journal of Lower Genital Tract Disease	2006	Μη ελεγχόμενη
7	Engel CC	Journal of Psychosomatic Research	1998	RCT
8	Walker EA	Int'l J. Psychiatry in medicine	1991	Μη ελεγχόμενη
9	Brown CS	The Journal of Reproductive Medicine	2008	Μη ελεγχόμενη

Πίνακας 1: Συγγραφέας, έτος, περιοδικό δημοσίευσης και τύπος κάθε μελέτης

A/A	ΜΕΛΕΤΗ	ΠΑΘΗΣΗ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΔΟΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ
1	Hanno PM, 1989	Διάμεση κυστίτιδα	αμιτριπυλίνη	75 mg
2	Van Ophoven A, 2004	Διάμεση κυστίτιδα	αμιτριπυλίνη	25-100 mg
3	Van Ophoven A, 2005	Διάμεση κυστίτιδα	αμιτριπυλίνη	12.5-150 mg
4	Van Ophoven A , 2007	Διάμεση κυστίτιδα	ντουλοξετίνη	80 mg
5	Lee RA, 2005	Χρόνιο πυελικό άλγος	σερτραλίνη	50 mg
6	Reed BD, 2006	αιδουικό άλγος	αμιτριπυλίνη	25-225 mg
7	Engel CC, 1998	Χρόνιο πυελικό άλγος	σερτραλίνη	100 mg
8	Walker EA, 1991	Χρόνιο πυελικό άλγος	νοτριπυλίνη	100 mg
9	Brown CS, 2008	Χρόνιο πυελικό άλγος	σιταλοπράμη	20-60 mg

Πίνακας 2: Πάθηση, είδος φαρμάκου και χορηγούμενη δόση σε κάθε μελέτη



A/A	ΜΕΛΕΤΗ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΜΕΣΗ ΗΛΙΚΙΑ	ΦΥΛΟ (Θ=θήλυ, Α=άρρεν)
1	Hanno PM, 1989	25	42,3	25 Θ
2	Van Ophoven A, 2004	50	50,5	44 Θ      6 Α
3	Van Ophoven A, 2005	94	52,9	82 Θ      12 Α
4	Van Ophoven A , 2007	48	48,9	48 Θ
5	Lee RA, 2005	14	Δεν αναφέρεται	14 Α
6	Reed BD, 2006	209	37,3	209 Θ
7	Engel CC, 1998	23	29	23 Θ
8	Walker EA, 1991	14	27	14 Θ
9	Brown CS, 2008	14	36,3	14 Θ

Πίνακας 3: Αριθμός ασθενών και δημογραφικά στοιχεία

A/A	ΜΕΛΕΤΗ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΧΡΟΝΟΣ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ
1	Hanno PM, 1989	47,7 μήνες	> 3 εβδομάδες	16,4 μήνες
2	Van Ophoven A, 2004	3,1 έτη	4 μήνες	Δεν αναφέρεται
3	Van Ophoven A, 2005	>6 μήνες	16,5 μήνες	19 μήνες
4	Van Ophoven A , 2007	Δεν αναφέρεται	8 εβδομάδες	8 εβδομάδες
5	Lee RA, 2005	Δεν αναφέρεται	26 εβδομάδες	26 εβδομάδες
6	Reed BD, 2006	4,8 έτη	6 εβδομάδες	Δεν αναφέρεται
7	Engel CC, 1998	>12 μήνες	Δεν αναφέρεται	14 εβδομάδες
8	Walker EA, 1991	45 μήνες	2 μήνες	12 μήνες
9	Brown CS, 2008	>6 μήνες	12 εβδομάδες	12 εβδομάδες

Πίνακας 4: Διάρκεια συμπτωμάτων ασθενών, διάρκεια θεραπείας και διάρκεια μελετών

A/A	ΜΕΛΕΤΗ	ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΠΟΣΥΡΣΗΣ	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ
1	Hanno PM, 1989	20%	Υπνηλία, ξηροστομία, αύξηση βάρους
2	Van Ophoven A, 2004	1%	Ξηροστομία (72%)
3	Van Ophoven A, 2005	31%	Ξηροστομία (79%) Αύξηση βάρους (63%)
4	Van Ophoven A , 2007	35,4%	Ναυτία (41%) Ξηροστομία(29%)
5	Lee RA, 2005	7%	Δεν αναφέρονται
6	Reed BD, 2006	60%	Δεν αναφέρονται
7	Engel CC, 1998	9%	Δεν αναφέρονται
8	Walker EA, 1991	50%	Δεν αναφέρονται
9	Brown CS, 2008	14%	Κεφαλαλγία, ξηροστομία, κοιλιακό άλγος

Πίνακας 5: Ποσοστά απόσυρσης και ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων σε κάθε μελέτη

A/A	ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΡΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ (ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΣΘΕΝΩΝ)
1	Hanno PM, 1989	Δεκαβάθμια κλίμακα πόνου	50%
2	Van Ophoven A, 2004	VAS 100mm	42% έναντι 12,5% του placebo (p<0,001)
3	Van Ophoven A, 2005	VAS 100mm	64%
4	Van Ophoven A , 2007	VAS 100mm	10,4%
5	Lee RA, 2005	PSS score	Δεν αναφέρεται (μη στατιστική διαφορά σε σχέση με placebo)
6	Reed BD, 2006	Δεκαβάθμια κλίμακα πόνου	60%
7	Engel CC, 1998	CPI score	Δεν αναφέρεται (μη στατιστική διαφορά σε σχέση με placebo)
8	Walker EA, 1991	VAS 100mm	83%
9	Brown CS, 2008	McGill scale	Δεν αναφέρεται

Πίνακας 6: Μέτρα αποτελεσματικότητας για τον πόνο και ποσοστά ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία

A/A	ΜΕΛΕΤΗ	ΕΠΙΠΕΔΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ	ΣΧΟΛΙΑ
1	Hanno PM, 1989	4	
2	Van Ophoven A, 2004	1	
3	Van Ophoven A, 2005	3	
4	Van Ophoven A , 2007	4	
5	Lee RA, 2005	3	
6	Reed BD, 2006	4	Η μελέτη έγινε γενικά για τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όμως ένα μεγάλο υποσύνολο ασθενών έλαβε αμιτριπτυλίνη
7	Engel CC, 1998	2	
8	Walker EA, 1991	4	
9	Brown CS, 2008	4	

Πίνακας 7: Επίπεδο τεκμηρίωσης μελετών και σχόλια

Επίπεδο τεκμηρίωσης	Κριτήρια Oxford Centre
1	Συστηματικές ανασκοπήσεις (με ομοιογένεια) τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένες μελέτες (με μικρό διάστημα εμπιστοσύνης)
2	Συστηματικές ανασκοπήσεις (με ομοιογένεια) μελετών κοόρτης ή μελέτες κοόρτης (περιλαμβανομένου χαμηλής ποιότητας τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες) ή μελέτες έκβασης, οικολογικές μελέτες
3	Συστηματικές ανασκοπήσεις (με ομοιογένεια) μελετών ασθενών-μαρτύρων ή μελέτες ασθενών- μαρτύρων
4	Μελέτες περιπτώσεων (και χαμηλής ποιότητας μελέτες κοόρτης ή ασθενών-μαρτύρων)
5	Απόψεις ειδικών χωρίς κριτική εκτίμηση

Πίνακας 8: Σύστημα βαθμολόγησης τεκμηριωμένης Ιατρικής, όσον αφορά στη θεραπεία (Oxford Centre for Evidence - Based Medicine)