



«Νεότερα δεδομένα στην αντιμετώπιση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας»

Ηλίας Ν. Μυγδάλης

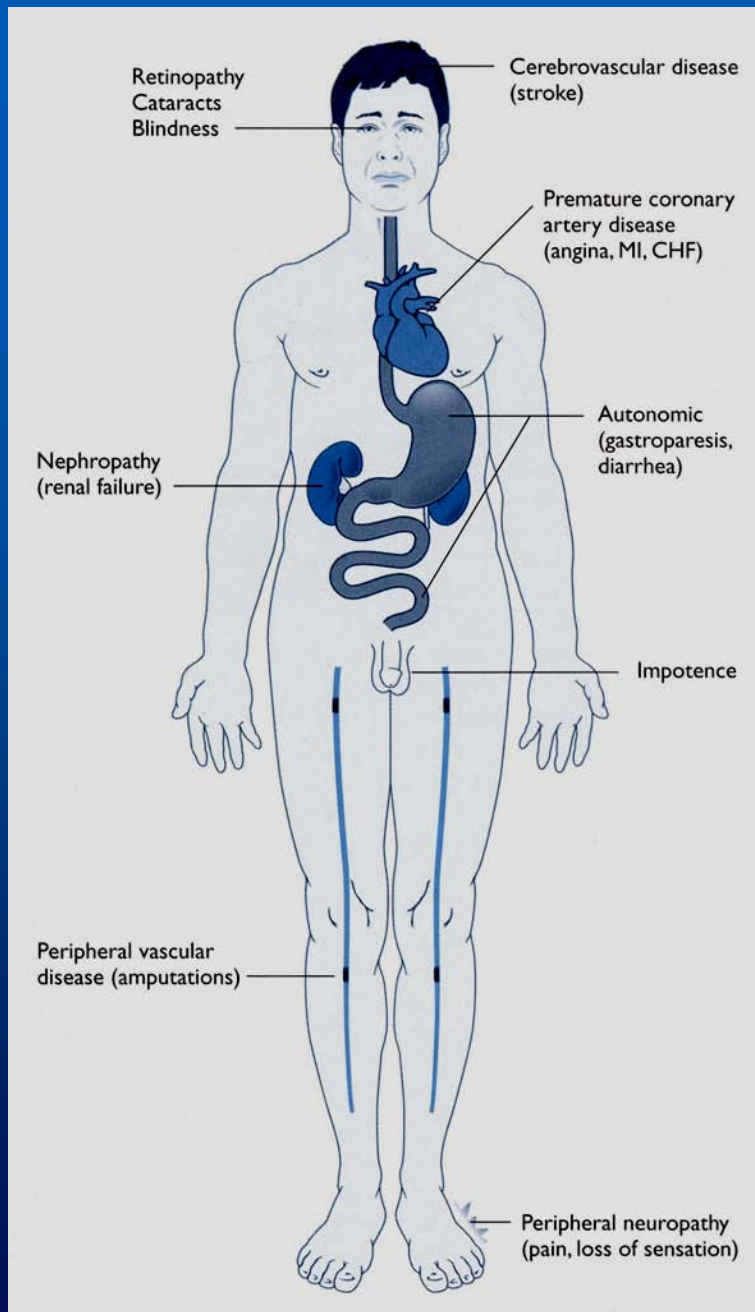
Συντονιστής Διευθυντής

*Β' Παθολογική Κλινική και Διαβητολογικό Κέντρο,
Γενικό Νοσοκομείο ΝΙΜΤΣ, Αθήνα*

24^ο Ετήσιο συνέδριο ΔΕΒΕ

Παρασκευή 26-11-2010

Θεσσαλονίκη



Επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη

Η διαβητική νευροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί μία από τις κυριότερες επιπλοκές του (ΣΔ) με προσβολή τόσο του περιφερικού όσο και του αυτόνομου νευρικού συστήματος

Ο όρος **“διαβητική νευροπάθεια”** αναφέρεται σε μία ομάδα νευροπαθητικών συνδρόμων με μεγάλη ετερογένεια, συχνά επικαλυπτομένων που συνοδεύουν το σακχαρώδη διαβήτη.

Κλινικές μορφές νευροπάθειας

1. Διάχυτη πολλαπλή νευροπάθεια*
Συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια
Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος
2. Μονονευροπάθειες*
Μηριαία νευροπάθεια
Θωρακοκοιλιακή νευροπάθεια
Ριζίτιδες
Παραλύσεις κρανιακών νεύρων
3. Νευροπάθειες από πίεση**
Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα
Πίεση ωλένιου νεύρου
Πίεση του εν τω βάθει περονιαίου νεύρου (πτώση άκρου πόδα)

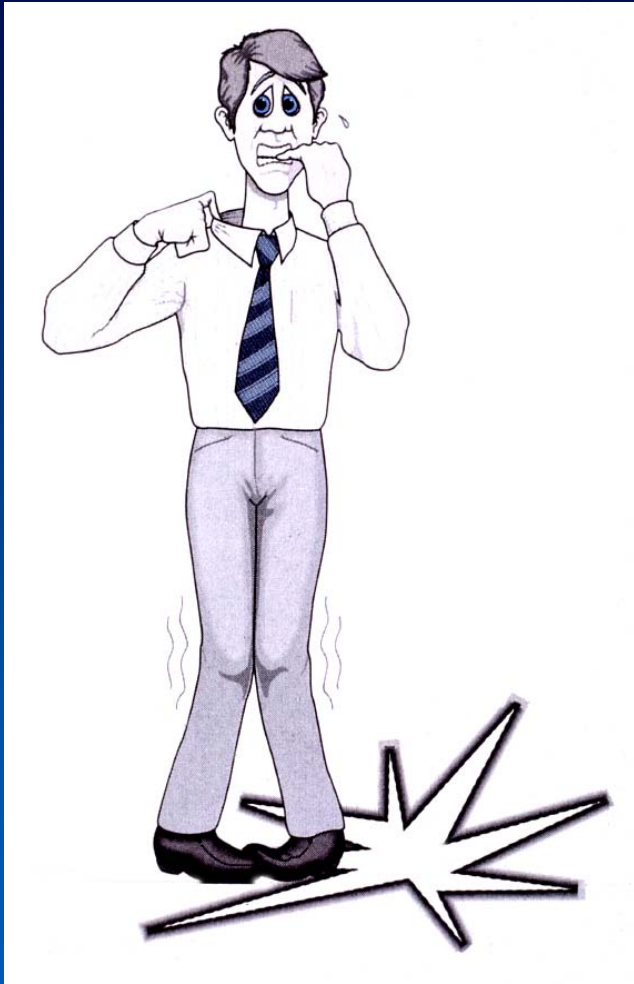
* Τα σύνδρομα της επώδυνης νευροπάθειας μπορεί να συνυπάρχουν με τις κατηγορίες αυτές.

** Οι νευροπάθειες από πίεση είναι μη ειδικές, αλλά πιο συχνές στα διαβητικά άτομα

Επώδυνη νευροπάθεια

Εμφανίζεται σε άτομα με ή χωρίς περιφερική νευροπάθεια.

Είναι πιο συχνή σε άνδρες και επέρχεται οποτεδήποτε στην πορεία του διαβήτη



- Πόνος σε αμφότερα τα κάτω άκρα
- Καυστικό χαρακτήρα
- Αϋπνία
- Κατάθλιψη
- Μεγάλη απώλεια βάρους

Ο Νευροπαθητικός Πόνος είναι μια Συχνή Επιπλοκή του Διαβήτη

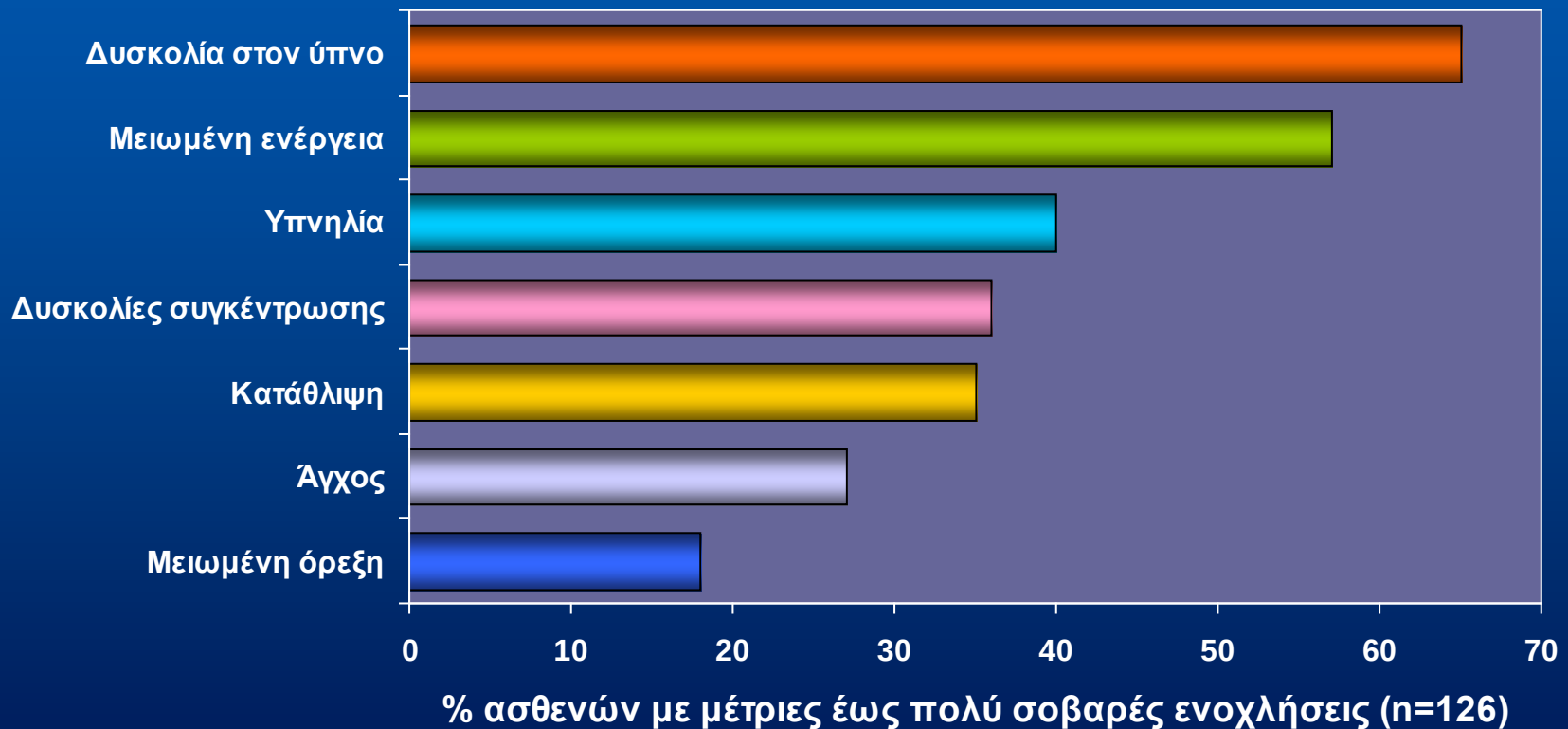
- ♦ Το 30–60% των ασθενών με διαβήτη αναπτύσσουν μακροχρόνιες επιπλοκές της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας και μέχρι 10–20% αυτών παρουσιάζουν πόνο^{1–3}
 - Ο κίνδυνος αυξάνει όσο αυξάνει η διάρκεια του διαβήτη και με μη ικανοποιητικό έλεγχο της γλυκόζης⁴
- ♦ Ο περιφερικός διαβητικός νευροπαθητικός πόνος (ΠΔΝΠ) διαταράσσει τη λειτουργία των ασθενών' και την ποιότητα ζωής τους⁴
- ♦ Η ποιότητα ζωής και το επίπεδο καθημερινής λειτουργίας των ασθενών μειώνονται περαιτέρω όσο αυξάνει η σοβαρότητα της νόσου^{4,5}

Prevalence of pain and association with quality of life , depression and glycaemic control in patients with diabetes

Μέτριος έως σοβαρός πόνος καταγράφηκε στο 57,8% των διαβητικών ασθενών

Bair και συν. Diabet Med 2010, 27:578-584

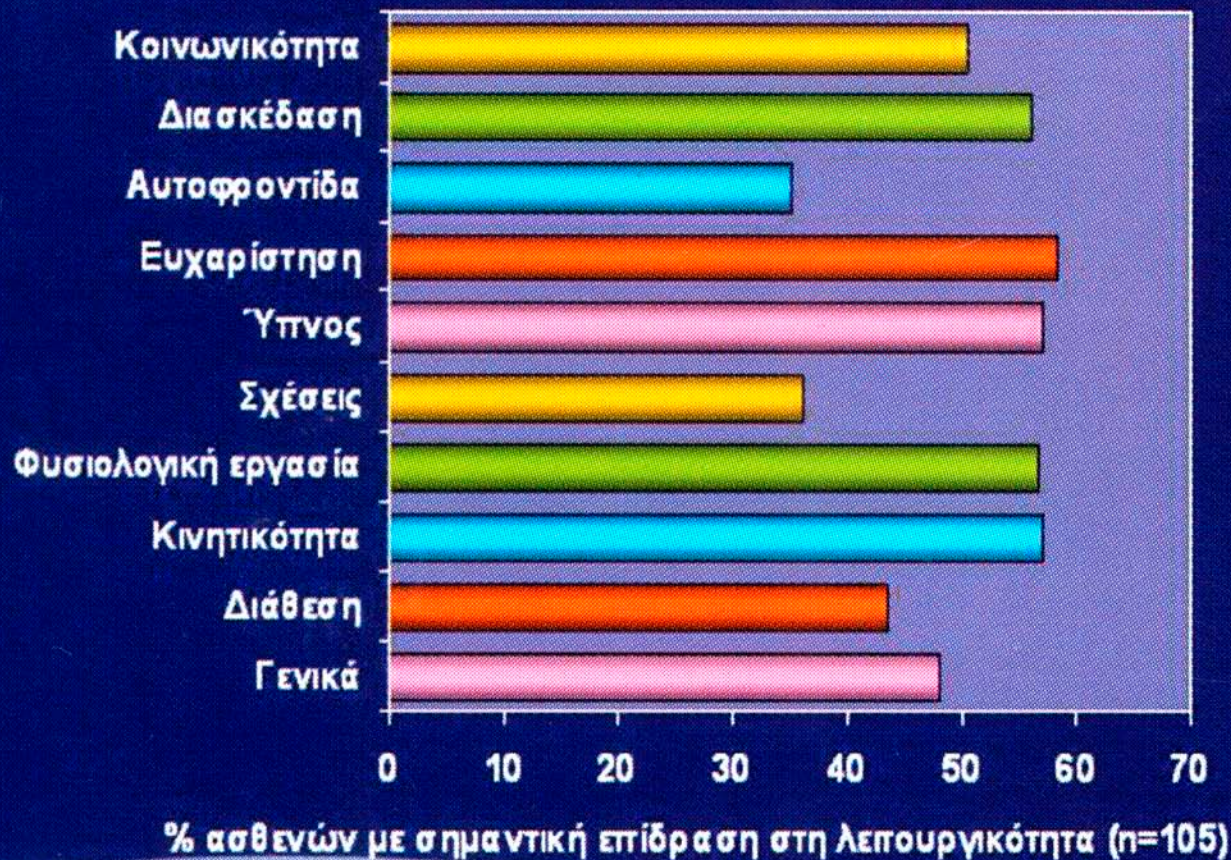
Οι ασθενείς με περιφερικό νευροπαθητικό πόνο εμφανίζουν σημαντικά συνοδά συμπτώματα





Ασθενείς με Διαβητική Περιφερική Νευροπάθεια εμφανίζουν σημαντική **έκπτωση της λειτουργικότητας** σε πολλούς τομείς

Βαθμολογία της **έκπτωσης** ≥ 5 στον τροποποιημένο Brief Pain Inventory



Μηχανισμοί νευροπαθητικού πόνου στο σακχαρώδη διαβήτη

Περιφερικοί μηχανισμοί

- Βλάβες στις μικρές ίνες
- Αλλοιώσεις της δομής και λειτουργίας των νευραξόνων
- Αλλαγές στα κανάλια καλίου
- Βλάβες του τύπου της μικροαγγειοπάθειας με συνοδό υποξία

Κεντρικοί μηχανισμοί

- Κεντρική ευαισθητοποίηση
- Αναδιοργάνωση της δομής
- Προσβολή του νωτιαίου μυελού και δυσλειτουργία του θαλάμου

- Ψυχολογική υποστήριξη
- Έλεγχος του διαβήτη
- Κοινά αναλγητικά

Αναλγητικά

Η αναλγητική αγωγή θα πρέπει να αρχίσει με κοινά αναλγητικά, όπως είναι η παρακεταμόλη, σε τακτική βάση

Spruce et al Diabet Med 2003, 20:88-89
Boulton Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2007, 14:141-145

Αντικαταθλιπτικά στο νευροπαθητικό πόνο

Τα αντικαταθλιπτικά χρησιμοποιούνται
περισσότερο από τριάντα χρόνια για την
αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου

Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs)

Τα TCAs έχουν μελετηθεί καλύτερα και έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερο για την ανακούφιση όλων των μορφών του νευροπαθητικού πόνου

TCAς: Παρενέργειες

- Ξηροστομία, διπλωπία,
- Γνωσιακές διαταραχές
- Δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων
- Καταστολή, αύξηση βάρους
- Ορθοστατική υπόταση
- Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας
- Μείωση του κατώφλιου σπασμών σε επιληπτικούς ασθενείς
- Πρόκληση σπασμών σε μή επιληπτικούς ασθενείς (σποραδικά)

TCAs: Αντενδείξεις

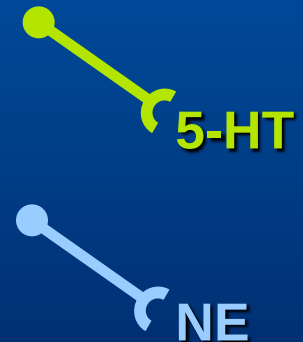
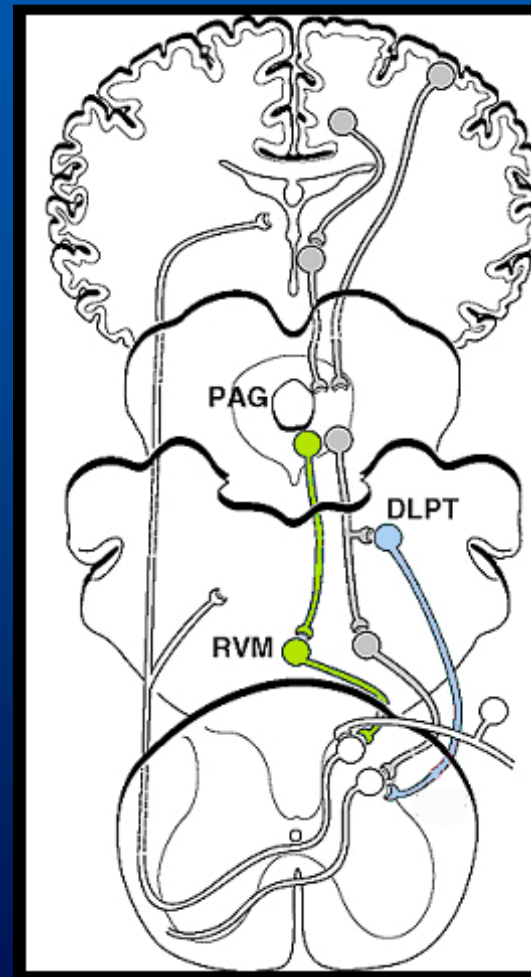
- Διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
- Γλαύκωμα κλειστής γωνίας
- Υπερτροφία προστάτη

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης ή και της νοραδρεναλίνης

- Βελτίωση των εκδηλώσεων κατάθλιψης και άγχους.
- Θετική επίδραση στον ουδό του πόνου.

Η Σεροτονίνη και η Νορεπινεφρίνη Παίζουν Σημαντικό Ρόλο στον Πόνο

- ♦ Ο νευροπαθητικός πόνος συσχετίζεται με αυξημένη διέγερση και μειωμένη αναστολή των ανιουσών οδών πόνου
- ♦ Οι κατιούσες οδοί ρυθμίζουν τα ανιόντα σήματα
- ♦ Οι NE και 5-HT αποτελούν τους κύριους νευροδιαβιβαστές στις κατιούσες ανασταλτικές οδούς πόνου
- ♦ Η αύξηση της διαθεσιμότητας των NE και 5-HT μπορεί να προάγει την αναστολή του πόνου κεντρικά



Βενλαφαξίνη

- Η αποτελεσματικότητα της βενλαφαξίνης στη διαβητική επώδυνη νευροπάθεια βρέθηκε παρόμοια με εκείνη της ιμιπραμίνης (τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό)¹
- Στη δοσολογία 150 και 225 mg την ημέρα βελτίωσε σημαντικά το νευροπαθητικό πόνο. Η βελτίωση ήταν πιο σημαντική στη δοσολογία των 225mg²

¹*Sindrup et al Neurology 1993, 60:1284-1289*

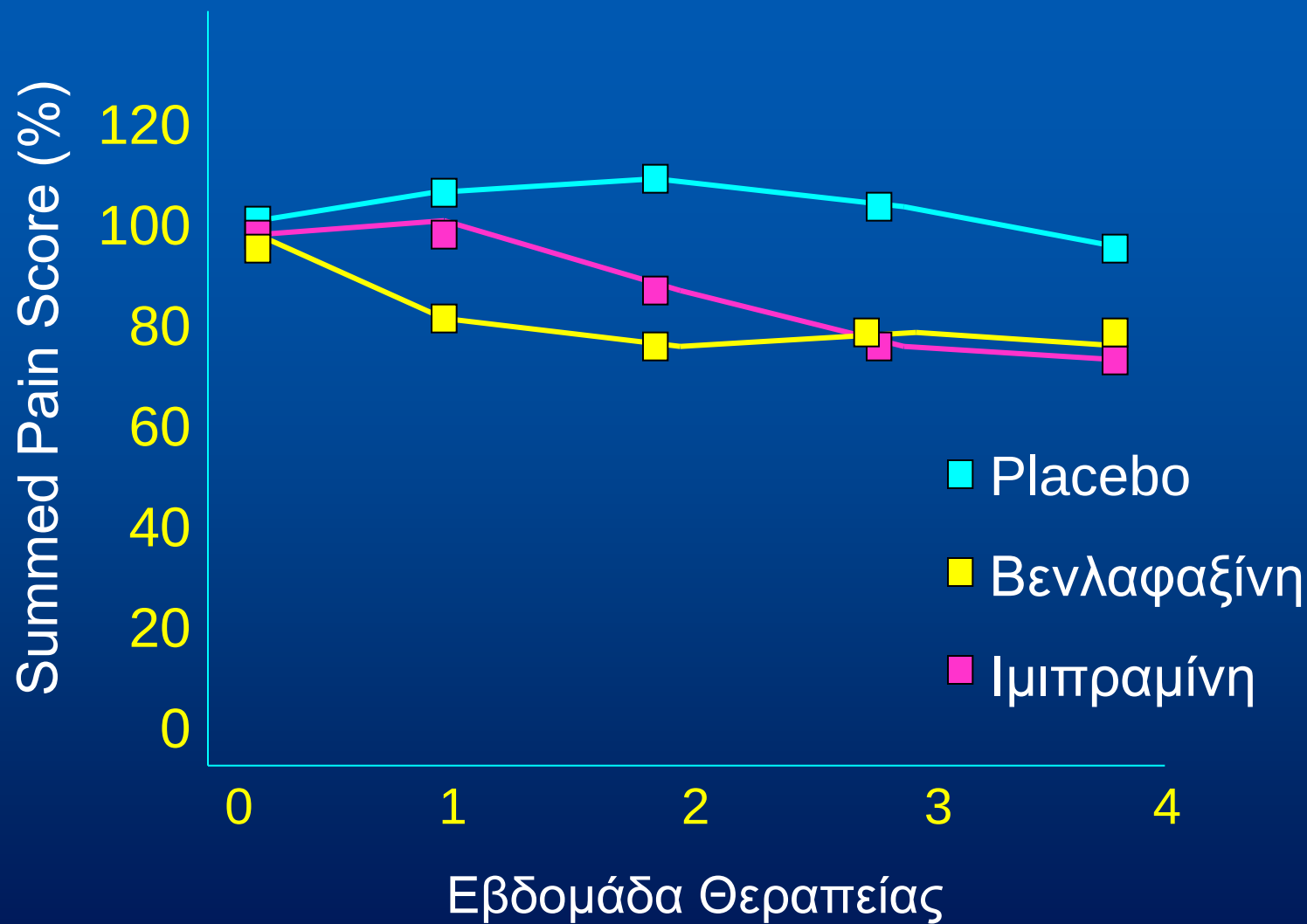
²*Rowbotham et al Pain 2004, 110:697-706*

Βενλαφαξίνη στη διαβητική νευροπάθεια

Ερευνητής	Τύπος Μελέτης	Σχεδιασμός	Αποτελέσματα
Davis JL, SmithRL et al	a. Case report b. Open Trial	a. 75 mgr/day b. 37.5 – 75 mgr/day (n = 10)	95% ανακούφιση (5 ημ) 75 – 100 % >> (3 – 14 ημ)
Kiayias JA et al	Open Trial	37.5 mgr BID (n = 8)	Δραματική ανακούφιση (2 – 8 ημ)
Lithner F	Case Report	75 – 225 mgr/day (Βενλαφαξίνη XR)	Βελτίωση VAS & λειτουργικότητας
Yilmaz ME et al	Case Report	Ως 75 mgr/day (Βενλαφαξίνη XR)	Πλήρης ανακούφιση πόνου
Kunz NR et al	Randomized Double – Blind Placebo – Controlled Parallel – Group Fixed - Dose Trial	<u>Βενλαφαξίνη XR</u> n = 81: 75 mgr/day n = 82: 150 – 225 mgr/day n = 81: Placebo	Βενλαφαξίνη XR 150 – 225 mgr/day καλύτερη ανακούφιση πόνου

Venlafaxine versus Imipramine in painful polyneuropathy A randomized, controlled trial

Sindrup SH, Bach FW, Madsen C et al,
Neurology 2003



Sindrup SH, Bach FW, Madsen C et al, Neurology 2003

Βενλαφαξίνη

Ανεπιθύμητες ενέργειες

	Placebo	Venlafaxine XR 75 mgr/day	Venlafaxine XR 125 - 250 mgr/day
Ανορεξία	3	7	5
Δυσπεψία	1	9	10
Ναυτία	5	22	10
Έμετος	0	6	5
Μυαλγία	0	5	6
Υπνηλία	1	14	15
Εφιδρώσεις	4	5	10
Σεξ. Ανικανότητα	0	6	5
Παραρρινοκολπίτιδα	3	3	7

CINP Congress,
Brussels, 2000

Ντουλοξετίνη

Η ντουλοξετίνη είναι το μοναδικό φάρμακο στην κατηγορία αυτή που έχει ένδειξη από τις εποπτικές αρχές για το διαβητικό περιφερικό νευροπαθητικό άλγος

Ντουλοξετίνη

- Η αποτελεσματικότητα της ντουλοξετίνης σαν μονοθεραπεία στο νευροπαθητικό πόνο τεκμηριώθηκε από καλά σχεδιασμένες μελέτες
- Η ντουλοξετίνη σε δόσεις των 60mg άπαξ ημερησίως και 60mg δύο φορές την ημέρα μείωσε σημαντικά το άλγος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η επίδραση αυτή σε μερικούς ασθενείς ήταν εμφανής από την πρώτη εβδομάδα
- Η διακοπή του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μικρότερη του 20%

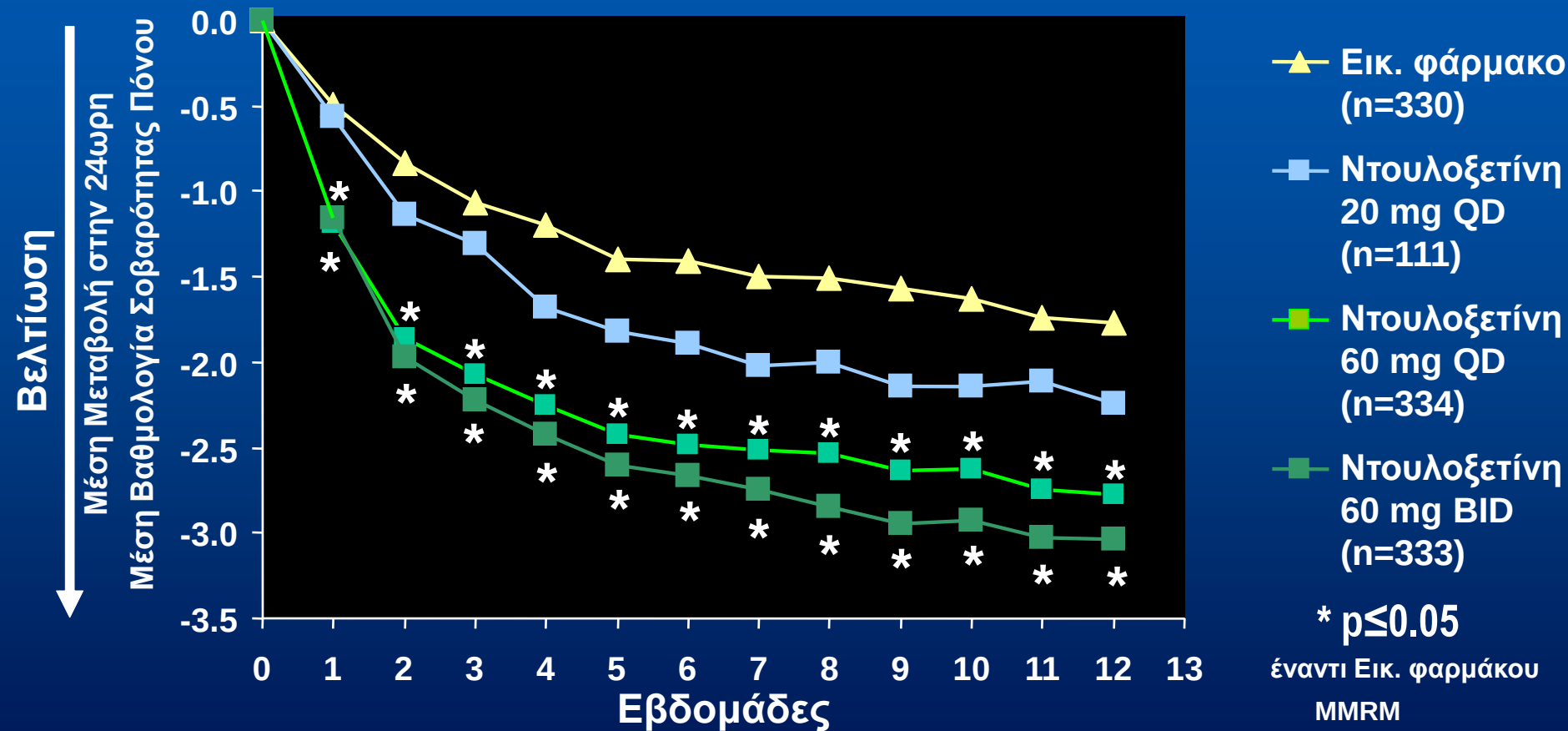
Κλινικές Δοκιμές με την Ντουλοξετίνη στο ΔΠΝΠ που Έχουν Ολοκληρωθεί

Μελέτη	Ομάδες θεραπείας	Διάρκεια (εβδομάδες)	N
Goldstein et al ¹	20, 60, 120 mg/ημέρα έναντι εικ. φαρμάκου	12	457
Wernicke et al ²	60 and 120 mg/ημέρα έναντι εικ. φαρμάκου	12	334
Raskin et al ³	60 and 120 mg/ημέρα έναντι εικ. φαρμάκου	12	348
Μελέτη πρόληψης υποτροπών ⁴	60 mg/ημέρα	8 + 26	115
Μελέτη ασφαλείας, ανοικτής επισήμανσης 1 έτους, παράτασης των παραπάνω μελετών ⁵	120 mg έναντι θεραπείας ρουτίνας	52	867
Μελέτη ασφαλείας ανοικτής επισήμανσης 6 μηνών ⁶	60 mg BID vs 120 mg QD	28	449

1. Goldstein DJ, et al. *Pain*. 2005;116:109–118; 2. Wernicke JF, et al. *Neurology*. 2006;67:1411–1420; 3. Raskin J, et al. *Pain Med*. 2005;6:346–356; 4. Data on file, Eli Lilly; 5. Poster: Raskin J, et al. 25th American Pain Society (APS) Annual Scientific Meeting; San Antonio, TX; May 3–6, 2006; 6. Raskin J, et al. *Pain Med*. 2006;7:373–385.

Η Ντουλοξετίνη Μειώνει την Μέση Σοβαρότητα του Πόνου 24ώρου σε Άτομα με ΠΔΝΠ

Αθροιστικά δεδομένα από 3 μελέτες

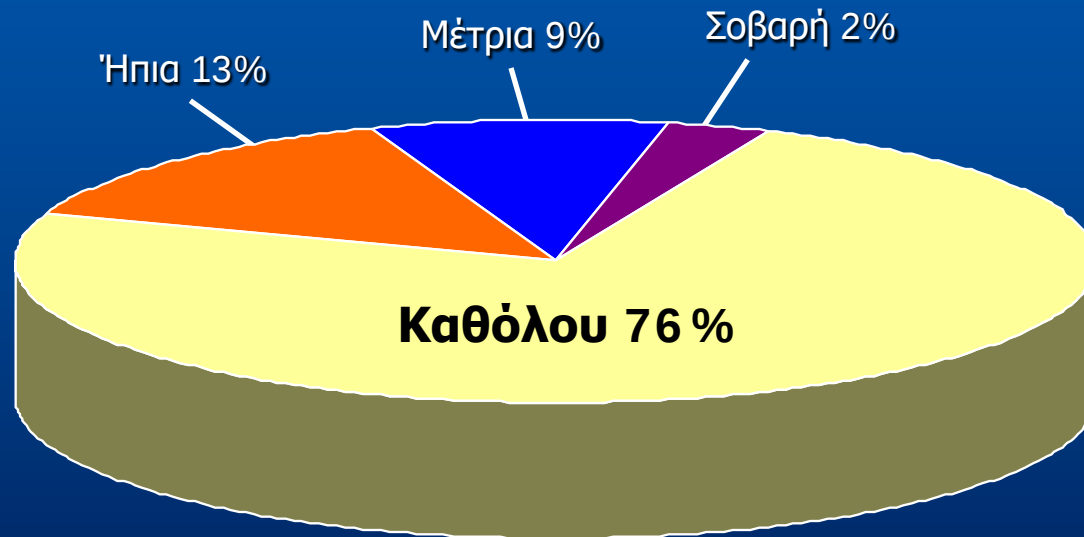


- ♦ Μείωση περίπου 2 βαθμών ή κατά 30% αντιστοιχεί σε κλινικά σημαντική διαφορά (η μέση βαθμολογία έναρξης ήταν 5.83)

Η Ναυτία με την Ντουλοξετίνη είναι Συχνή, αλλά είναι Βραχυχρόνια και Κυρίως Ήπια ή Μέτρια

Αθροιστικά δεδομένα από 3 μελέτες

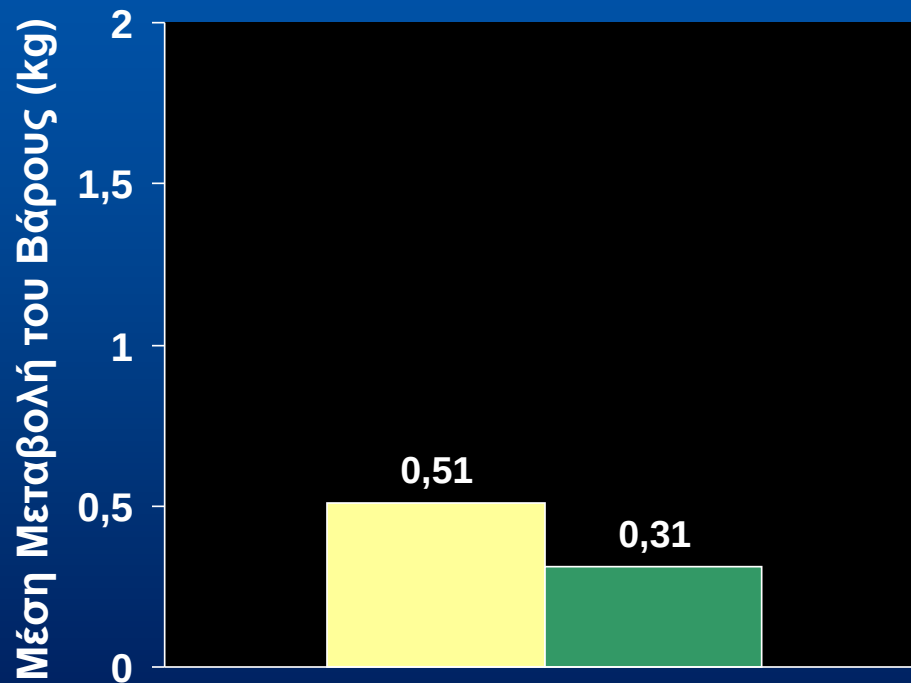
Σοβαρότητα της προκύπτουσας από τη Θεραπεία Ναυτίας με την Ντουλοξετίνη 60 mg QD



- ♦ Από το σύνολο των ασθενών με ΠΔΝΠ που αναφέρουν ναυτία, το 92% την ανέφεραν ως ήπια έως μέτρια
- ♦ Η ναυτία παρατηρήθηκε κυρίως κατά την διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας και υποχώρησε ταχέως με τη συνέχιση της θεραπείας (διάμεση διάρκεια 5 ημέρες)

Η Ντουλοξετίνη Προκαλεί Ελάχιστη Μακροχρόνια Μεταβολή του Βάρους σε Άτομα με ΠΔΝΠ

Αθροιστικά Δεδομένα από τρεις μελέτες 52 εβδομάδων



■ Θεραπεία Ρουτίνας (n=260) ■ Ντουλοξετίνη 60 mg BID (n=546)

Ντουλοξετίνη

Οι Ziegler και συν κατέγραψαν την επίδραση της ντουλοξετίνης στη διαβητική επώδυνη νευροπάθεια και παρατήρησαν ότι ήταν περισσότερο αποτελεσματική στην υποομάδα που υπέφερε από εντονότερο πόνο

Ντουλοξετίνη

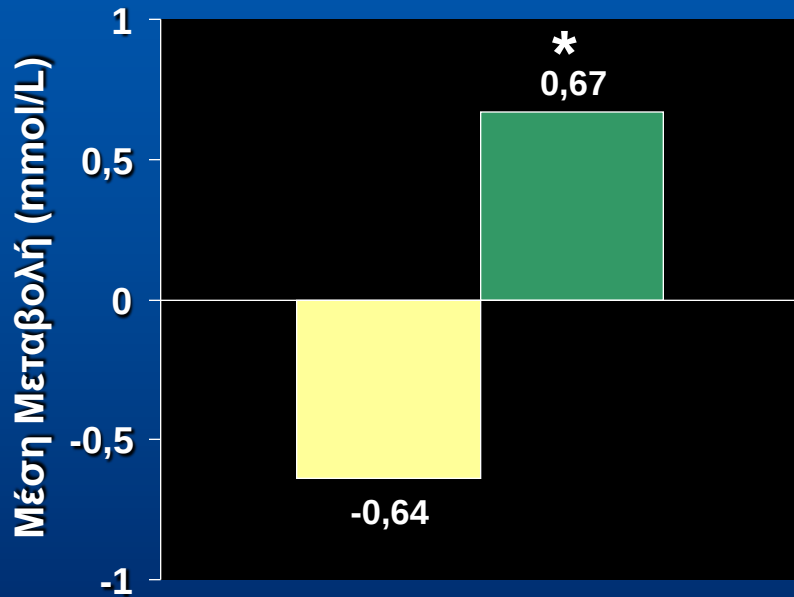
- Η ντουλοξετίνη έχει ενοχοποιηθεί για μέτριου βαθμού αύξηση του σακχάρου αίματος νηστείας και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (μη στατιστικά σημαντικές αλλαγές)¹
- Οι αλλαγές αυτές όμως δεν επηρεάζουν τη σημαντική βελτίωση του πόνου στους διαβητικούς ασθενείς με επώδυνη νευροπάθεια²

¹Hardy και συν *Diabetes Care* 2007, 30:21-26

²Boulton και συν *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007, 14:141-145

Επιπτώσεις στα Επίπεδα Γλυκόζης Νηστείας και στην Αιμοσφαιρίνη A_{1c}

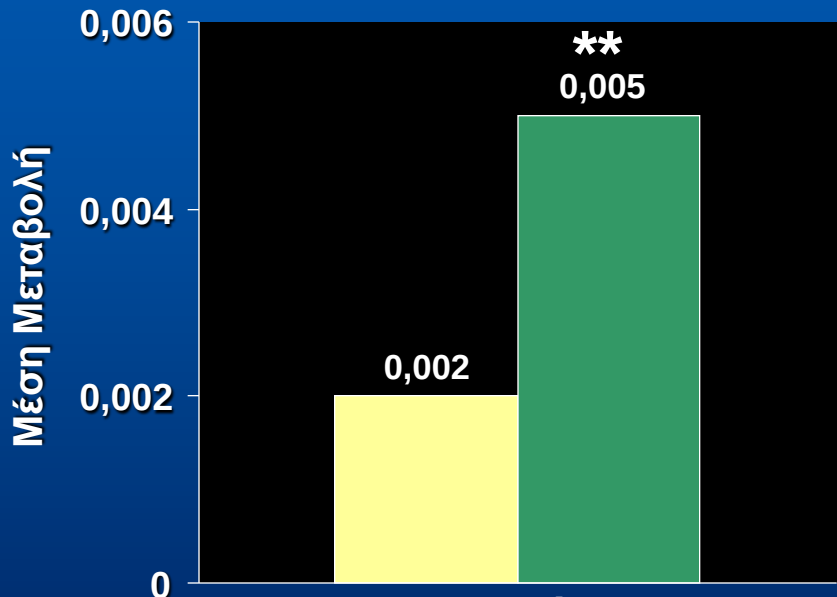
Αθροιστικά δεδομένα από τρεις μελέτες 52 εβδομάδων



Γλυκόζη Νηστείας

■ Θεραπεία Ρουτίνας (n=559)

■ Ντουλοξετίνη 60 mg BID (n=269)



Αιμοσφαιρίνη A_{1c}

■ Θεραπεία Ρουτίνας (n=265)

■ Ντουλοξετίνη 60 mg BID (n=548)

◆ Οι μεταβολές δεν είναι κλινικά σημαντικές

* $p \leq 0.001$ έναντι θεραπείας ρουτίνας

** $p < 0.001$ έναντι θεραπείας ρουτίνας

Αντιεπιλιπτικά φάρμακα

Τα αντιεπιλιπτικά φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση των συνδρόμων με χρόνιο πόνο για περισσότερο από 50 χρόνια

Sindrup και συν Pain 1999, 83:389-400

Ross Neurology 2000, 55:S41-46

Backonja Neurology 2002, 59:S14-17

Γκαμπαπεντίνη

1. Από χημικής πλευράς, συγγενεύει με το νευρομεταβιβαστή GABA (γαμα-αμινοβουτυρικό οξύ)
2. Έχει δυνατότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό
3. Αρκετά σημαντικός αριθμός μελετών έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με επώδυνη διαβητική νευροπάθεια
4. Μέγιστη ημερήσια δόση 1200mg διαιρεμένη σε τρεις δόσεις

Jann και συν J Neurol 1997, 244 (Suppl 3):S142-146
Backonja και συν JAMA 1998, 280:1831-1836

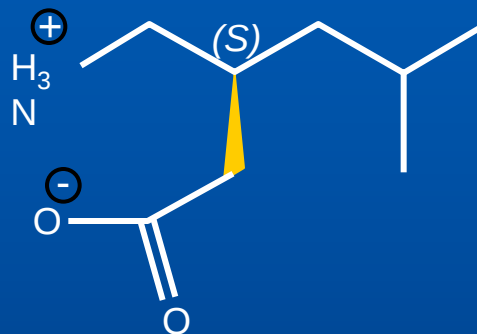
Πρεγκαμπαλίνη

1. Έχει παρόμοιο φαρμακολογικό προφίλ με τη γκαμπαπεντίνη, αλλά παρουσιάζει μεγαλύτερη αναλγητική δράση, λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και καλύτερη ευελιξία στο δοσολογικό σχήμα
2. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της δεν είναι σαφής. Είναι δομικό ανάλογο του GABA, αν και δεν αλληλεπιδρά με τους GABA - A και - B υποδοχείς ούτε επηρεάζει την επαναπρόσληψη του GABA

Casellini, Vinik Endocr Pract 2007, 13:550-566
Bryans και συν Med Res Rev 1999, 19:149-177

Πρεγκαμπαλίνη: φυσικοχημικές ιδιότητες

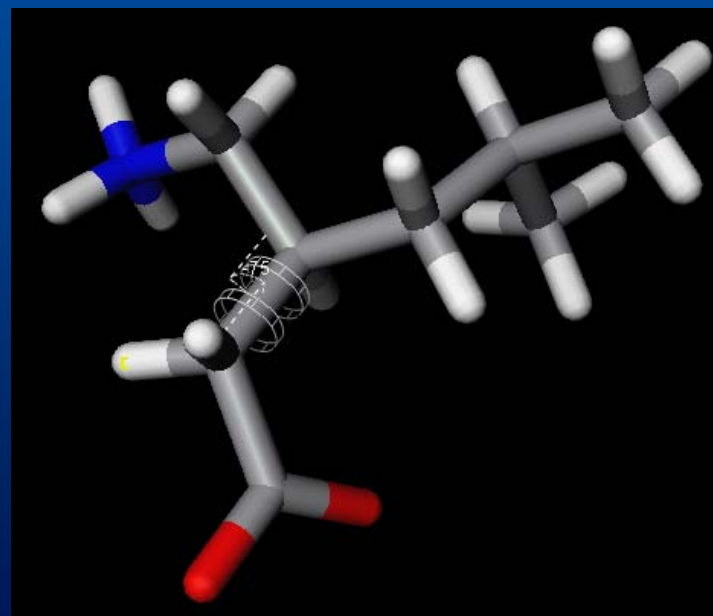
Pregabalin
S-(+)-3-isobutylGABA



Αμινοξύ

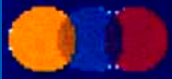
*Διέρχεται απ' ευθείας τον
αιματοεγκεφαλικό φραγμό*

*Μη ενεργό στους υποδοχείς
GABA*



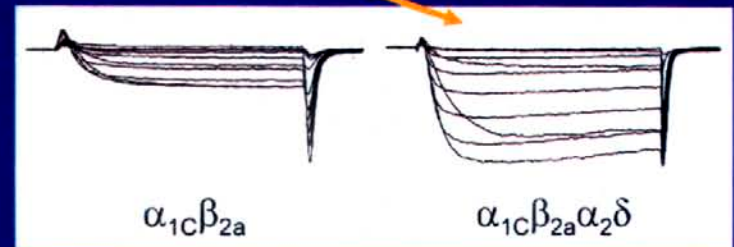
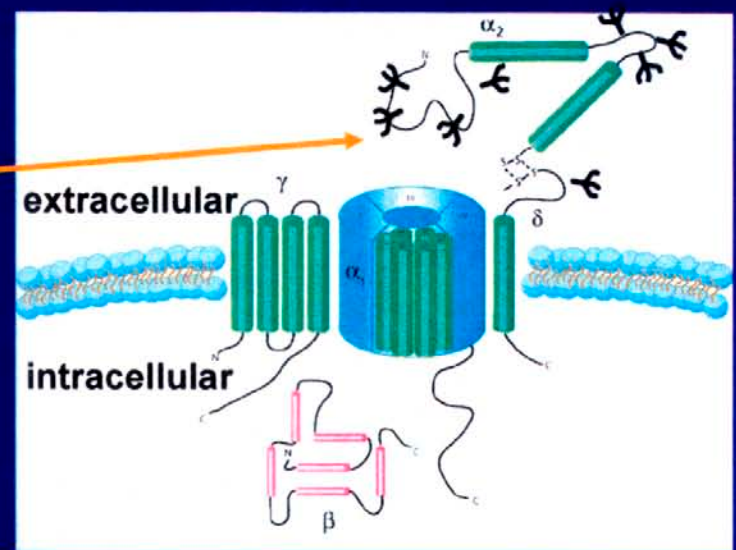
Μηχανισμοί δράσης της πρεγκαμπαλίνης

- Ρυθμίζει τους υπερδιεγερμένους νευρώνες ως εξής:
 - Δεσμεύεται με τους προσυναπτικούς νευρώνες στην α_2 δ-υπομονάδα των εξαρτώμενων από τη διαφορά δυναμικού διαύλων ασβεστίου.
 - Ρυθμίζει την εισροή ασβεστίου στις προσυναπτικές απολήξεις.
 - Μειώνει την υπερβολική απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (πχ. γλουταμινικού, νοραδρεναλίνης, ουσίας P).
- Αποτελέσματα των μηχανισμών αυτών είναι η αναλγητική, αντιεπιληπτική και αγχολυτική δράση της πρεγκαμπαλίνης.

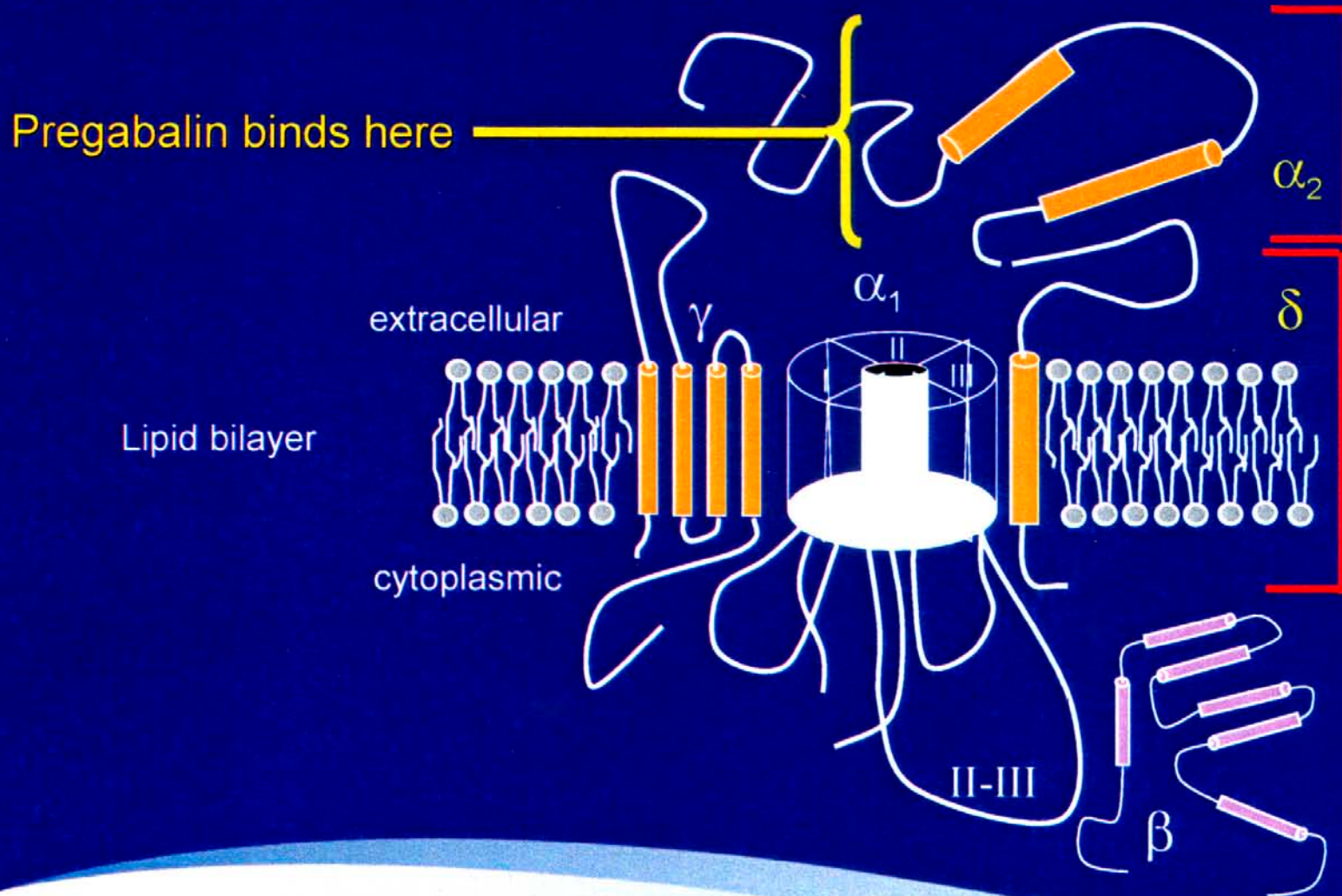


The α_2 - δ Protein: Physiologic Function

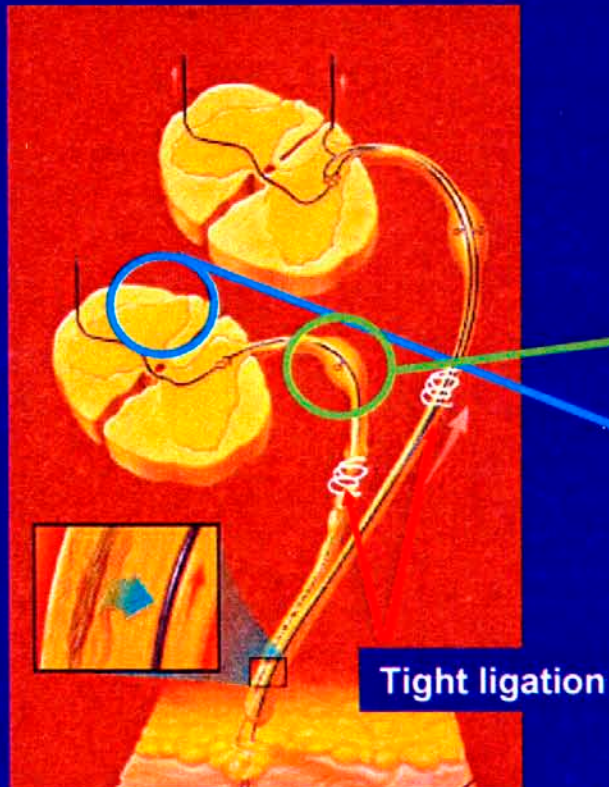
- Accessory subunit of voltage gated calcium channels
- Enhances channel function when present
- Modifies channel functional properties (e.g. increased inactivation)
- Other functions unknown



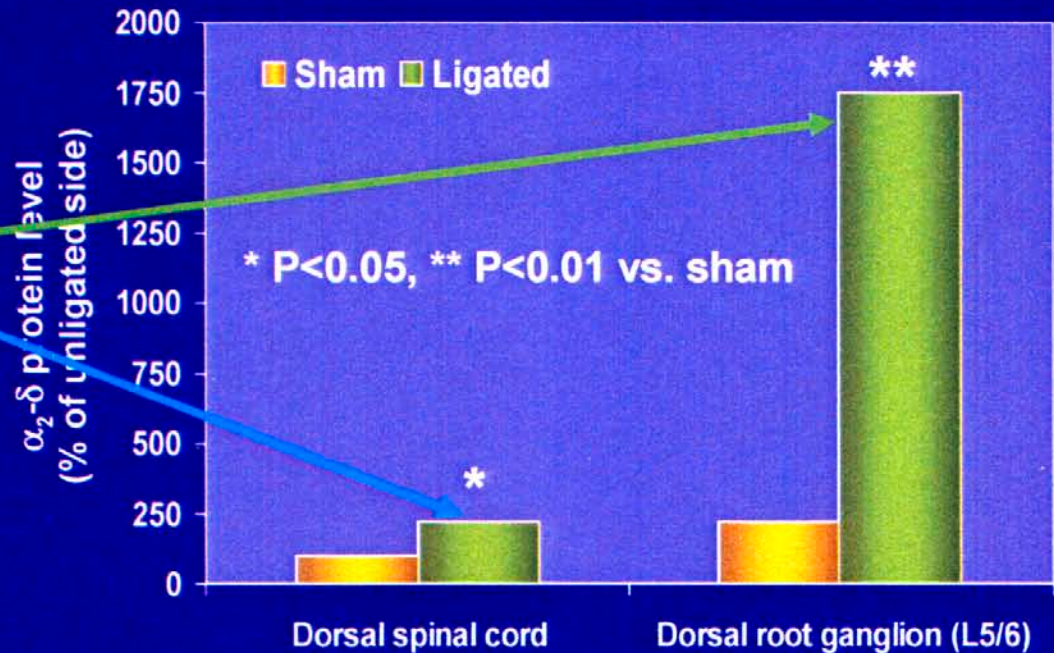
Pregabalin Binds to the α_2 - δ Subunit of Voltage-gated Calcium Channels



The α_2 - δ Protein Increases in Chung Neuropathy Model with Rats



Chung neuropathy model



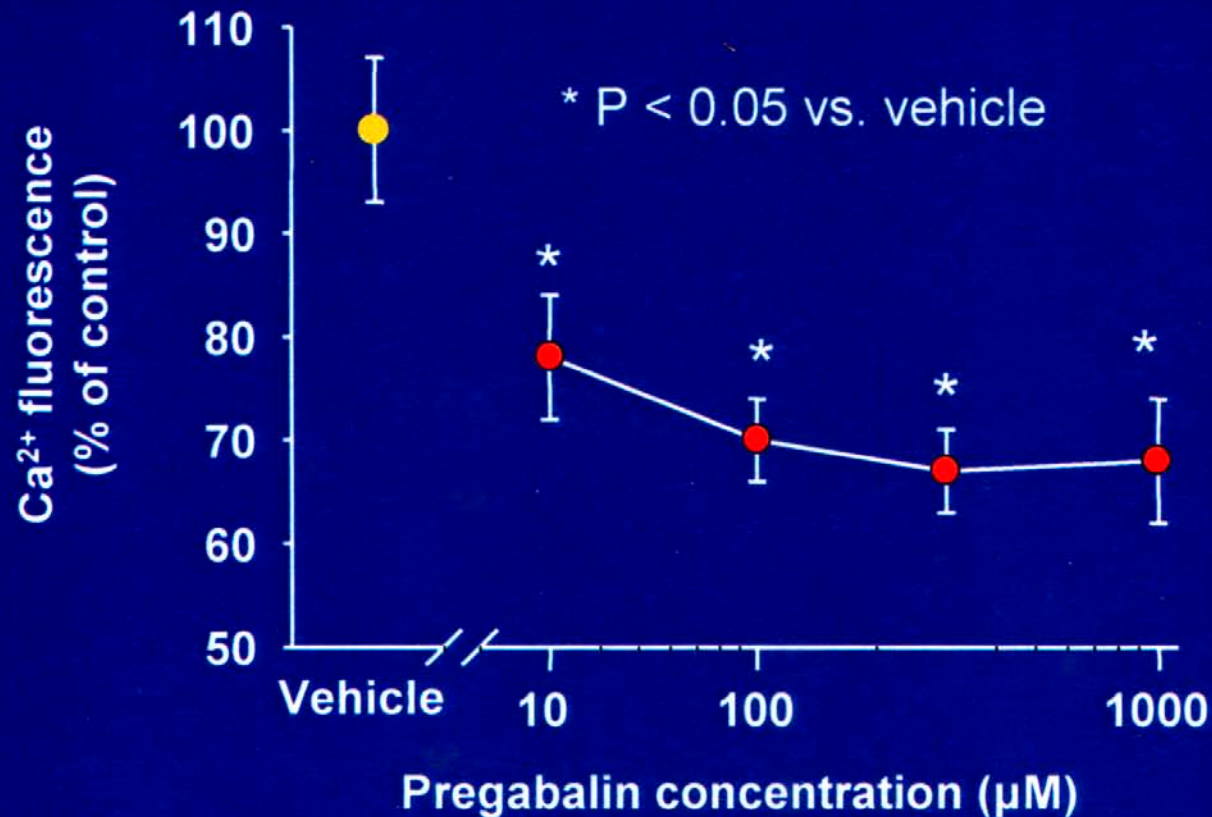
- Increase in α_2 - δ protein in spinal cord & dorsal root ganglion (on ligated side)
- α_2 - δ antisense reduces both α_2 - δ protein and neuropathic pain in rats

Chung et al. Brain Res.1997;751:275-280

Luo et al. J. Neurosci. 2001;21:1868

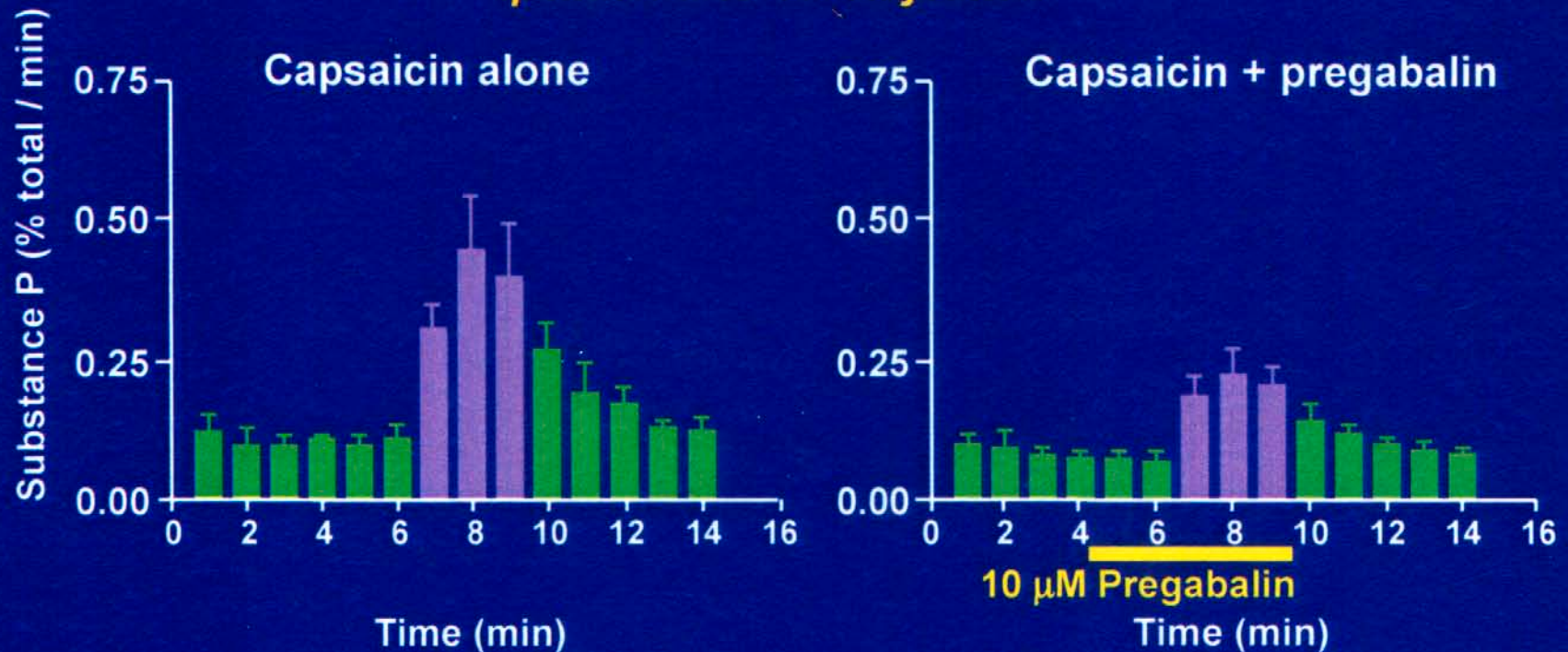
Li et al., J. Neurosci.2004; 24:8494

Pregabalin Reduces Ca^{2+} Influx in Depolarized Human Neocortex Synaptosomes



Pregabalin Reduces Substance P Release in Spinal Cord

Ipsilateral to CFA Injection



- *Pregabalin reduces capsaicin-induced Substance P release*
- *Requires inflammation or activation of kinases*

 [³H] Pregabalin Binding Significantly Reduced in R217A Mutant Mouse Spinal Cord*

Wild Type

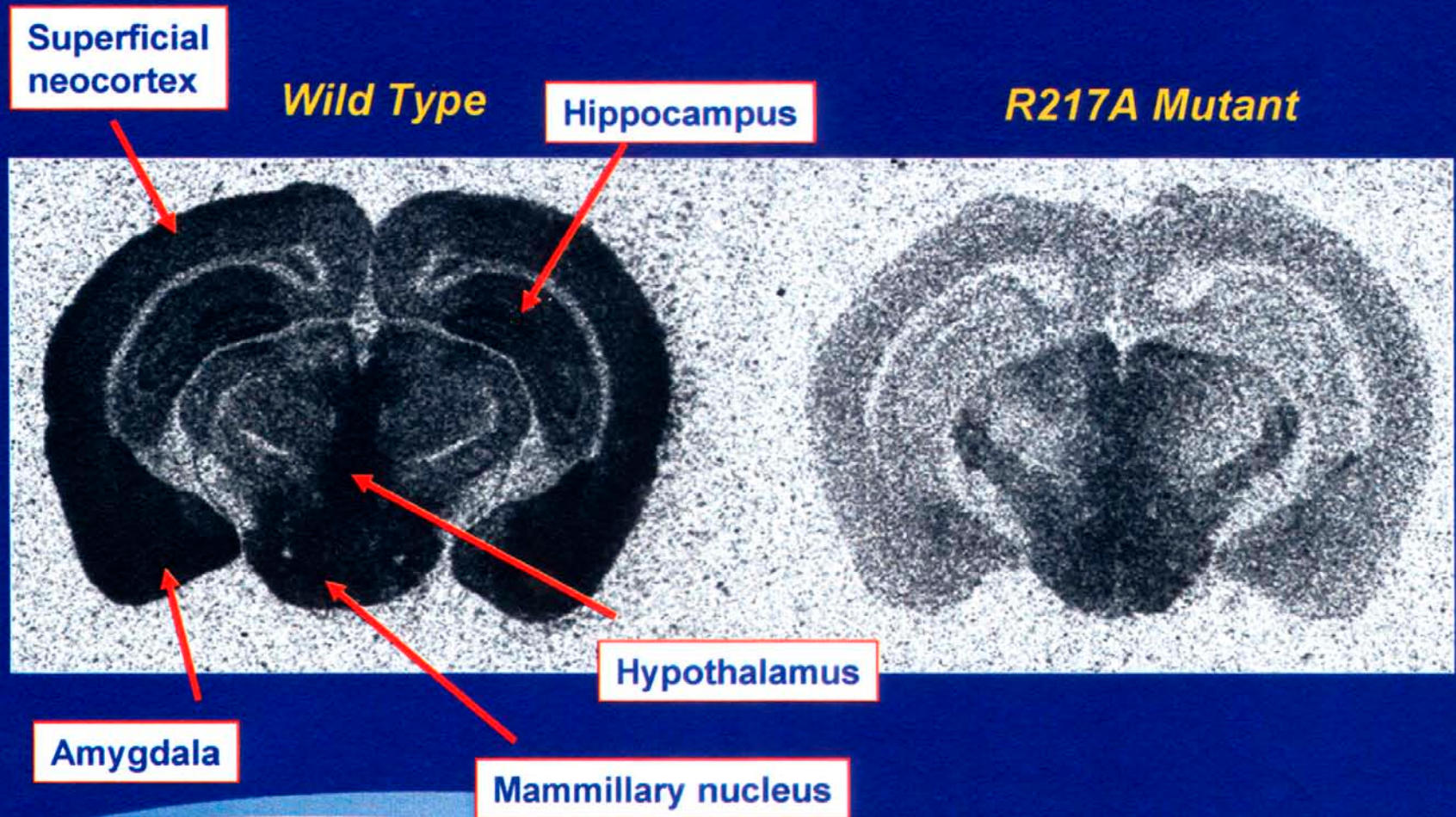


R217A Mutant



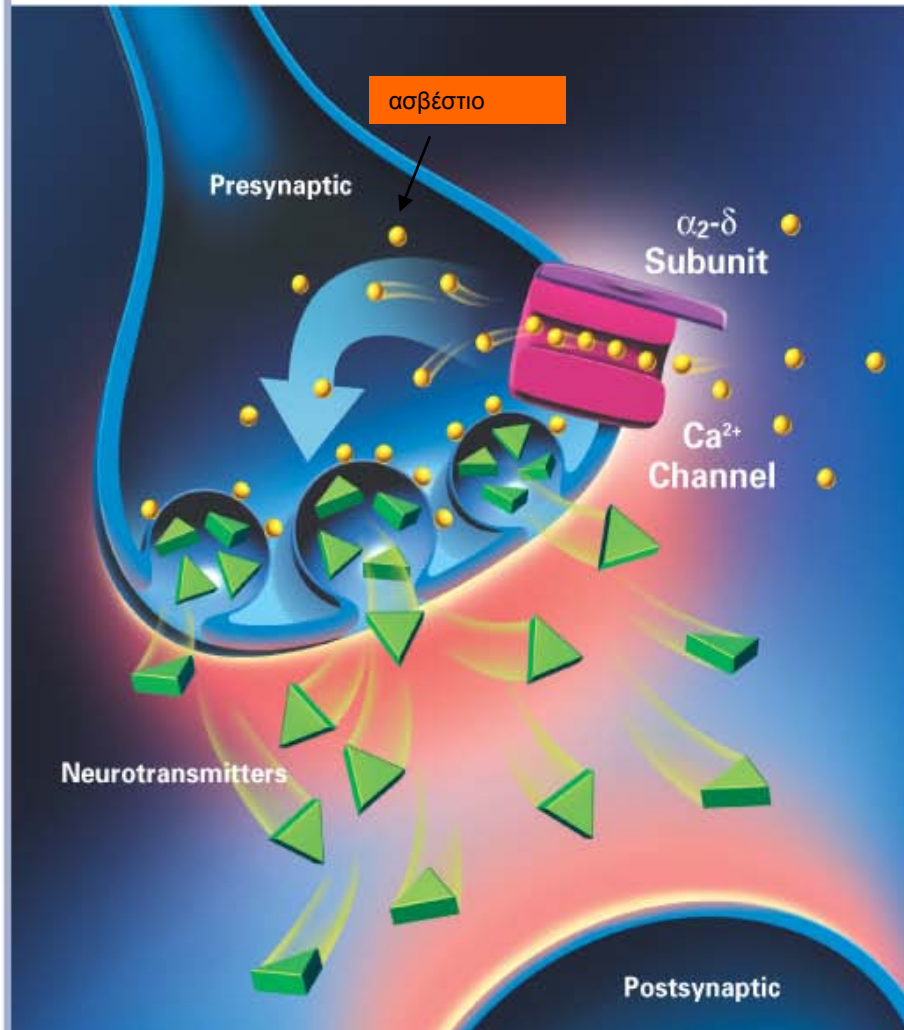
* Lumbar dorsal horn autoradiograph

[³H]Pregabalin Binding Is Reduced in Brain of R217A Mutant Mouse

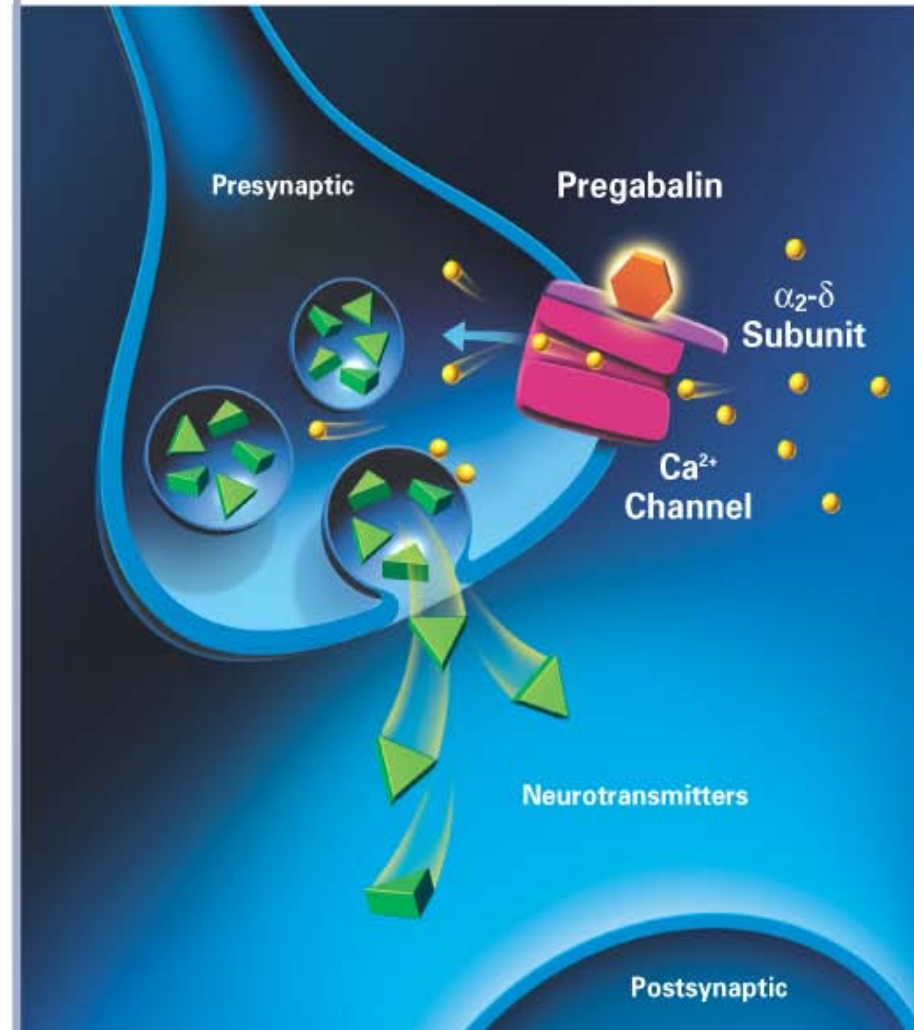


Η πρεγκαμπαλίνη ρυθμίζει την δραστηριότητα υπερδιεγερμένων νευρώνων

Υπερδιεγερμένος νευρώνας



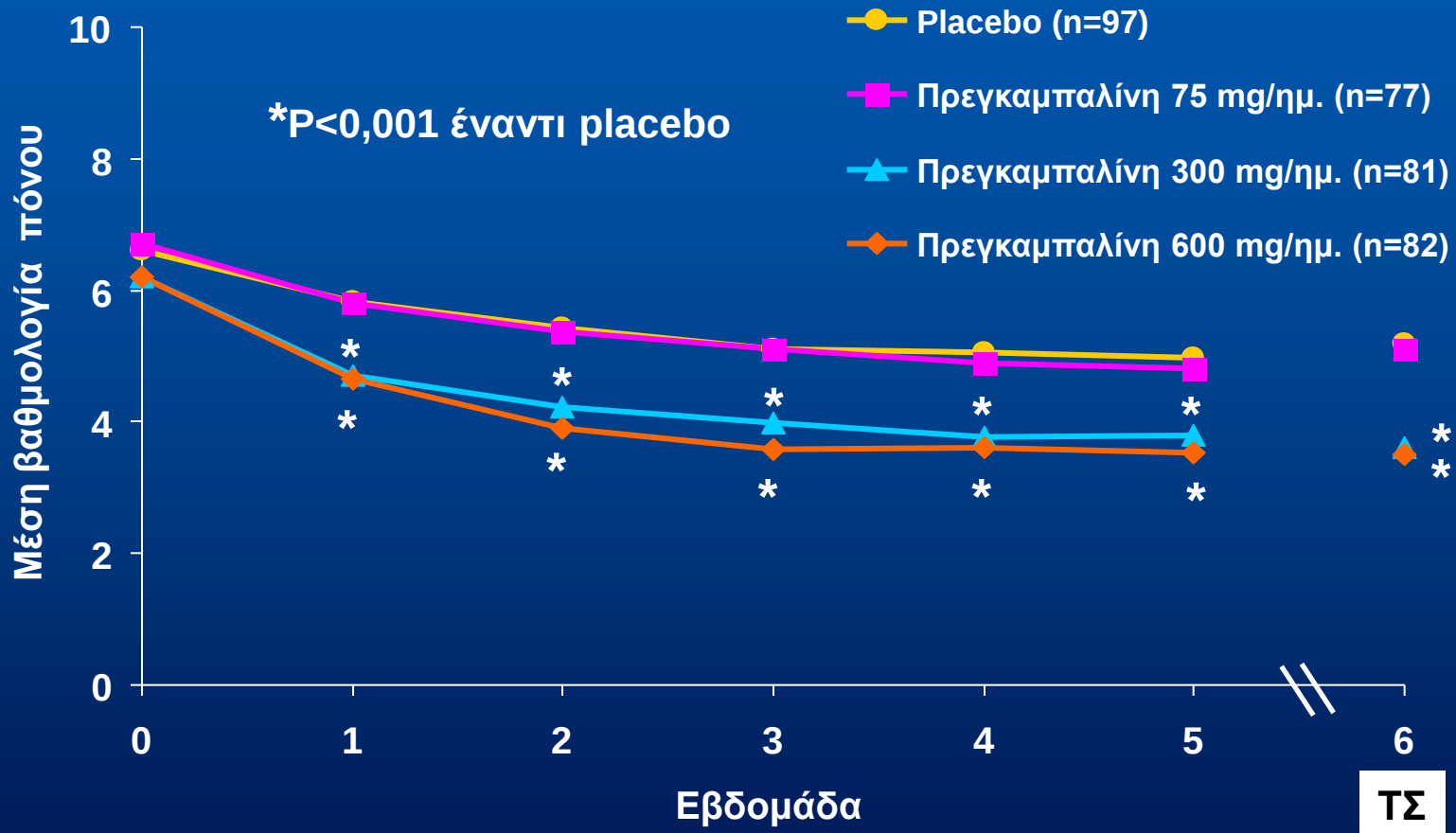
Διαμόρφωση του υπερδιεγερμένου νευρώνα με πρεγκαμπαλίνη



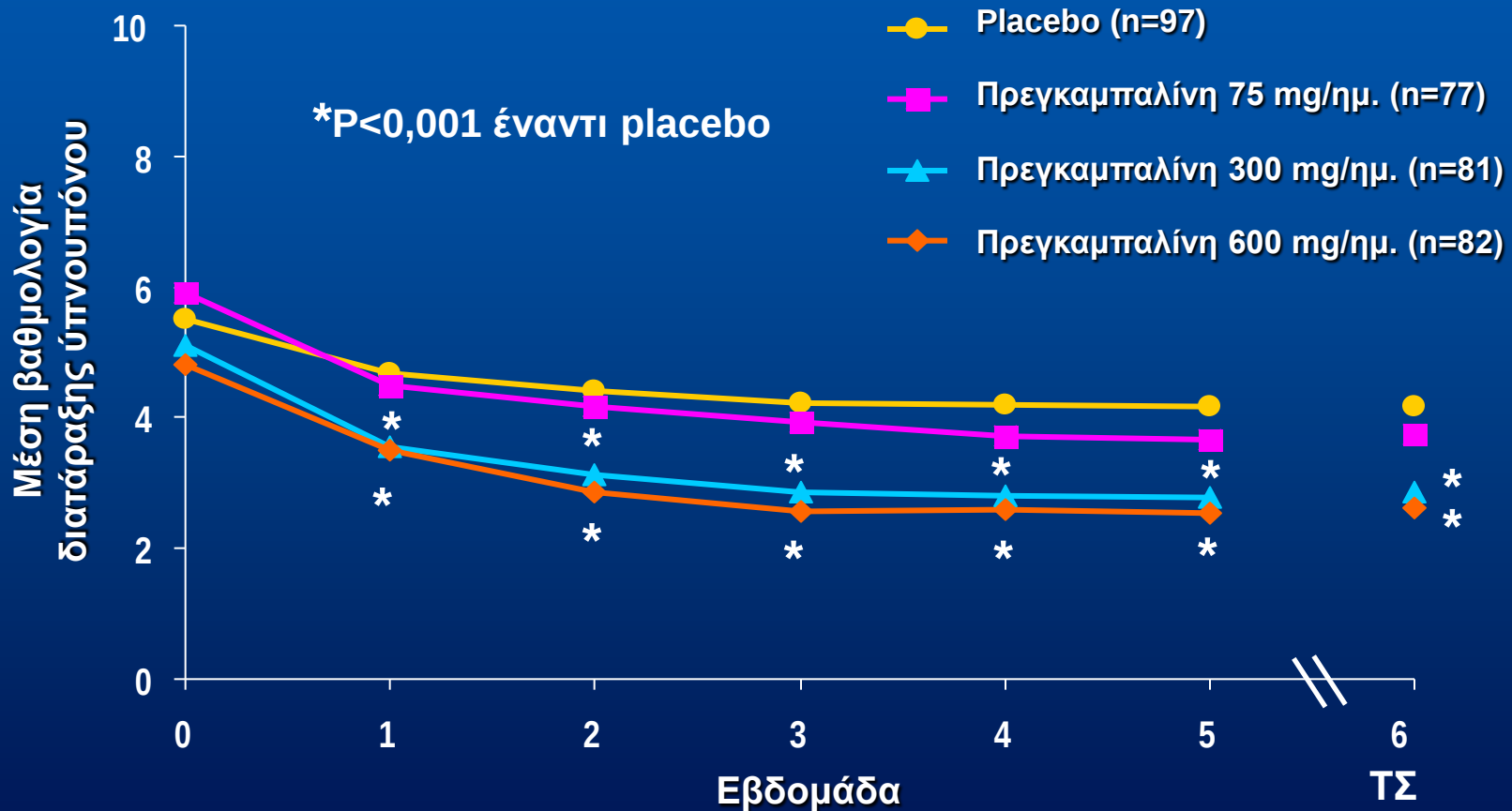
Επίσημες Ενδείξεις

- Ενδείκνυται για τη θεραπεία του περιφερικού και κεντρικού νευροπαθητικού πόνου σε ενήλικες.
- Ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες με εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση.
- Ενδείκνυται για τη θεραπεία της Διαταραχής Γενικευμένου Άγχους (ΔΓΑ) στους ενήλικες

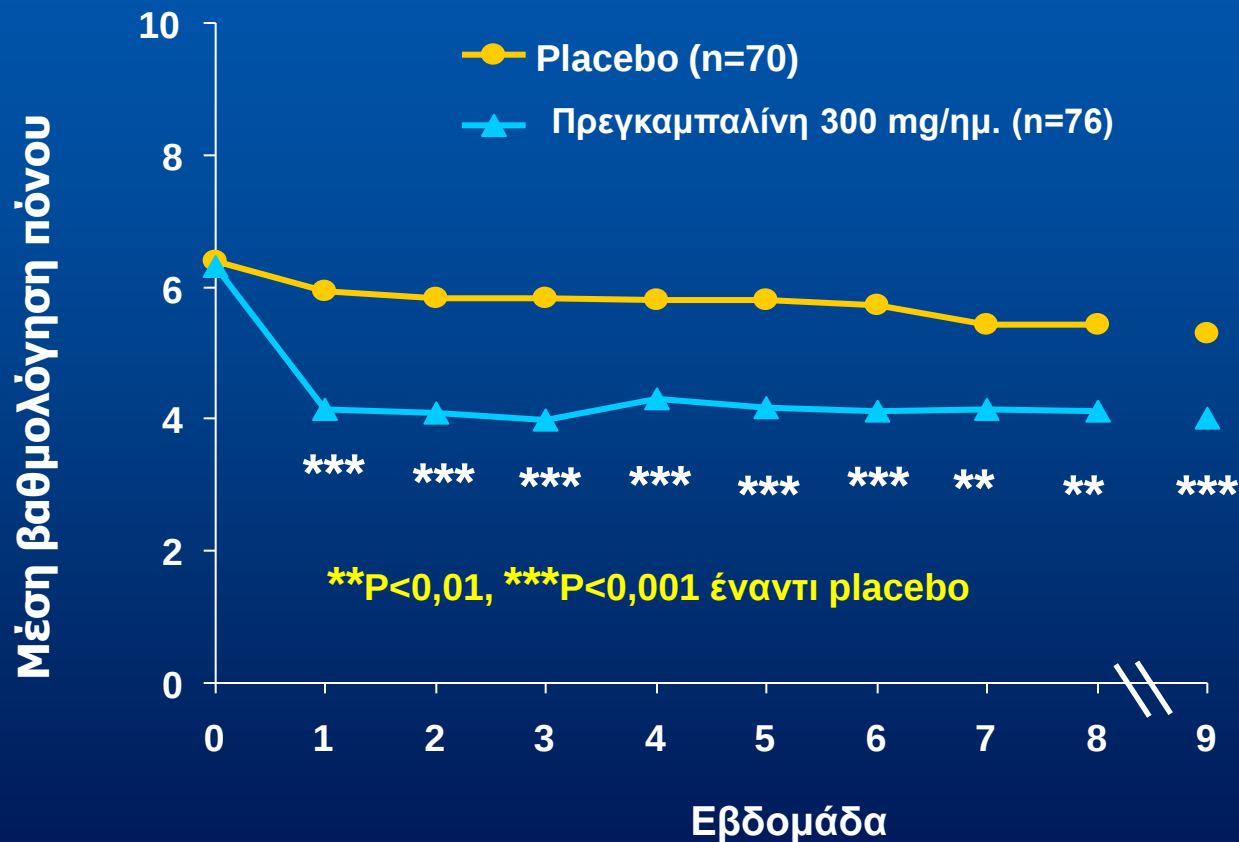
Η πρεγκαμπαλίνη είναι αποτελεσματική στη ΔΠΝ: Ταχεία μείωση του πόνου



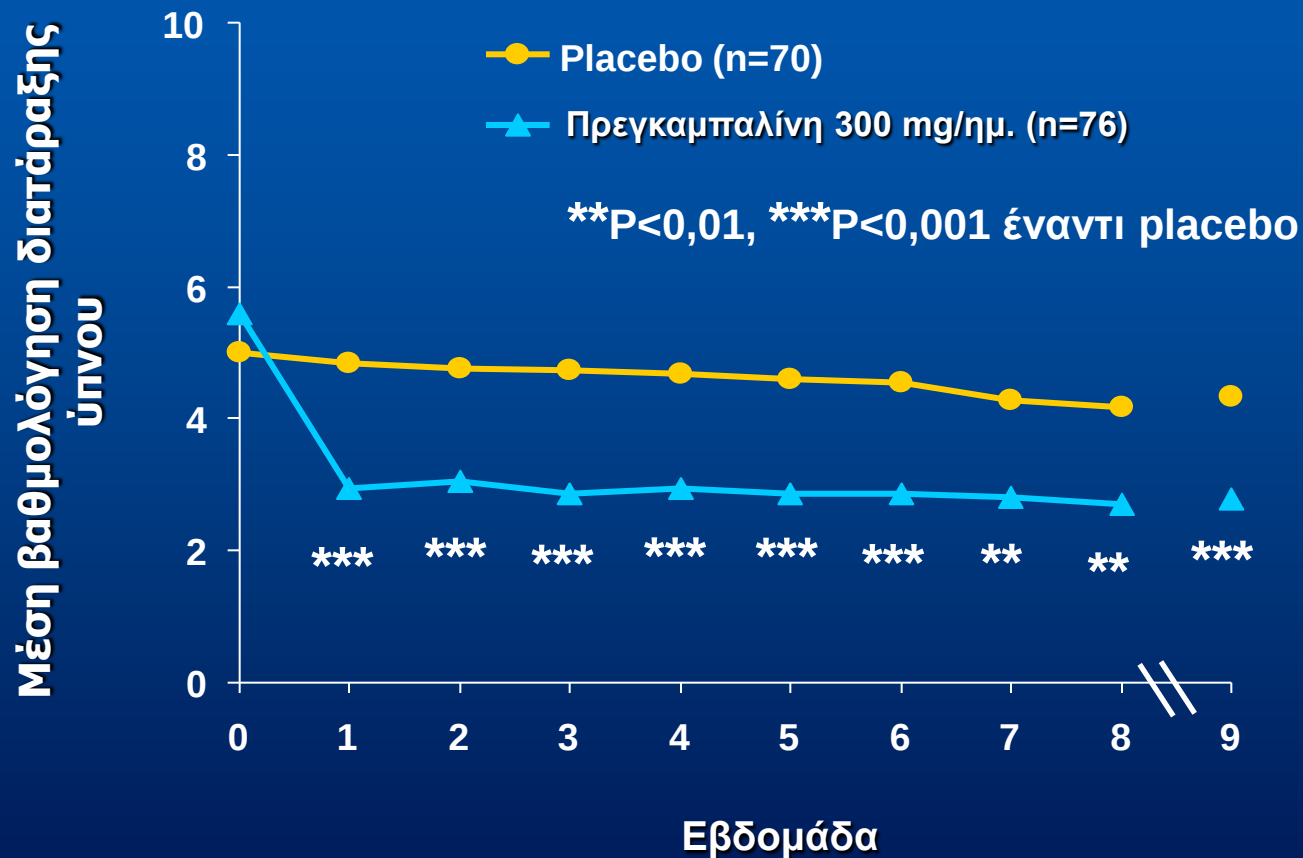
Η πρεγκαμπαλίνη στη ΔΠΝ: Ταχεία βελτίωση στη διαταραχή του ύπνου



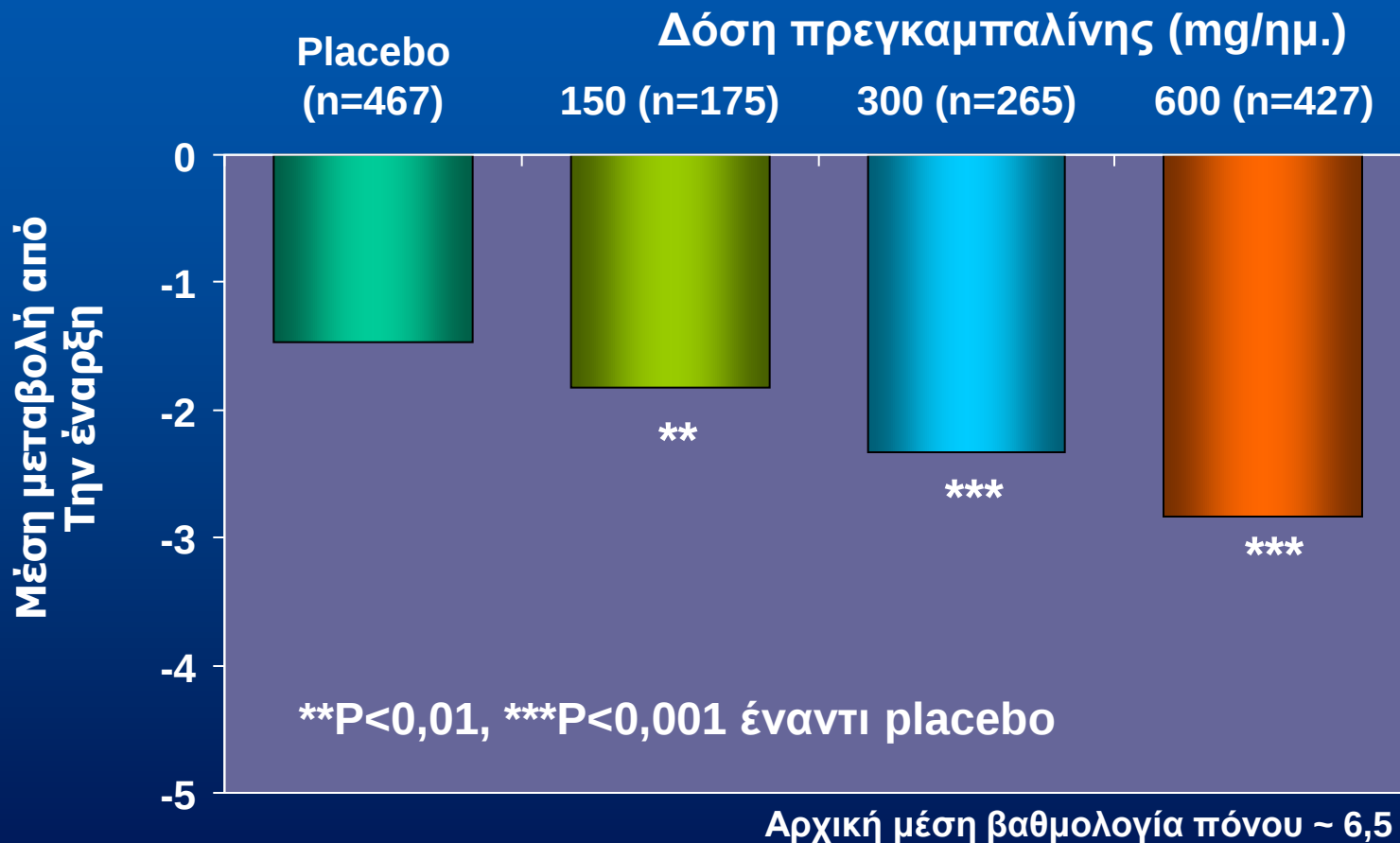
Η πρεγκαμπαλίνη είναι αποτελεσματική στη ΔΠΝ: Ταχεία μείωση του πόνου



Η πρεγκαμπαλίνη στη ΔΠΝ: Ταχεία βελτίωση στη διαταραχή του ύπνου



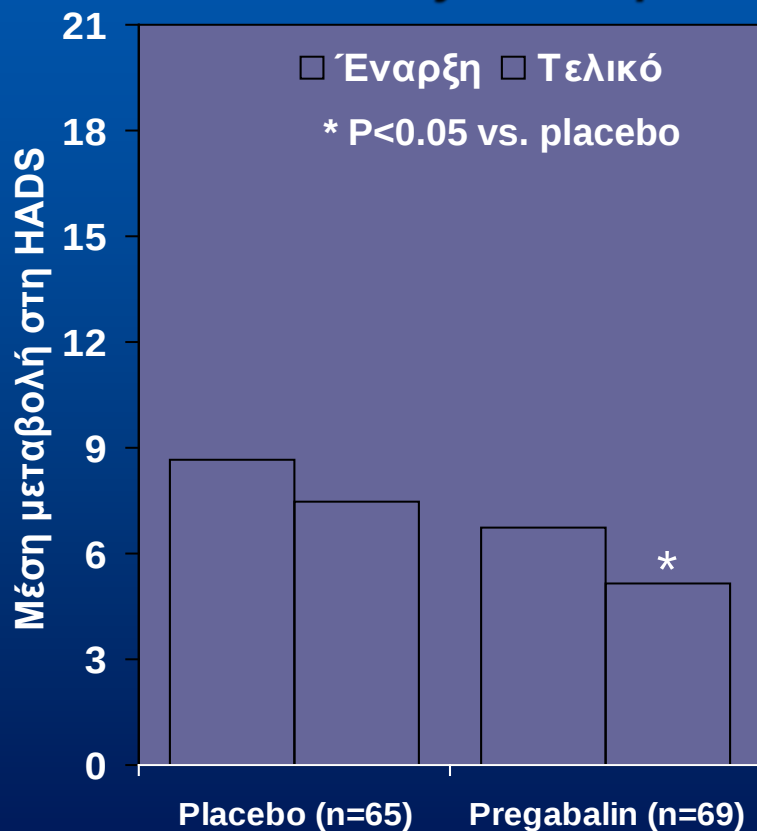
Αποτελεσματική ανακούφιση από τον πόνο στη ΔΠΝ



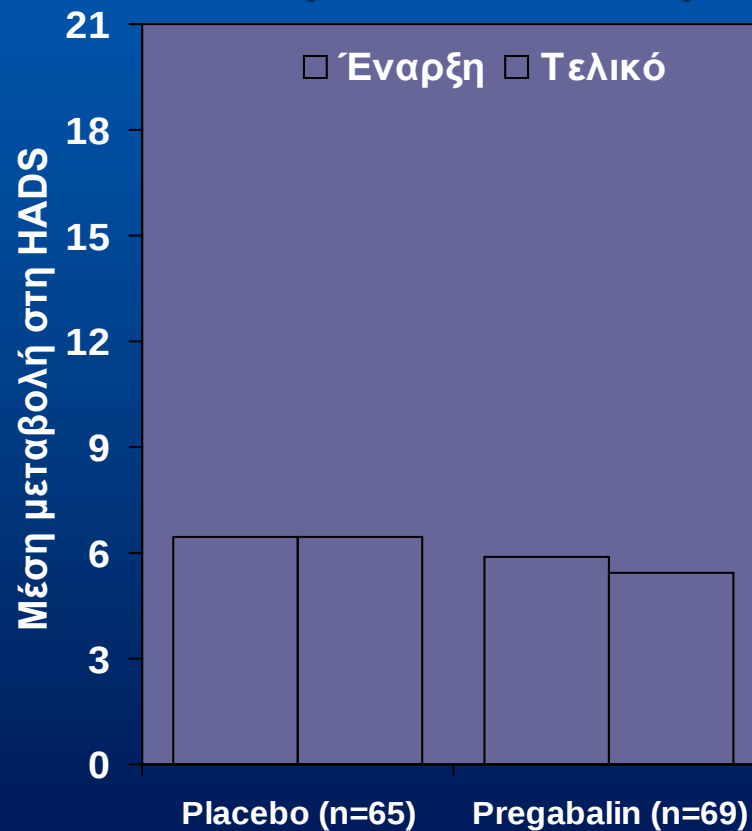
Συγκεντρωτικά, ασθενείς με ΔΠΝ από 6 μελέτες

Σημαντική βελτίωση στην διάθεση

HADS Anxiety Υποκλίμακα



HADS Depression Υποκλίμακα



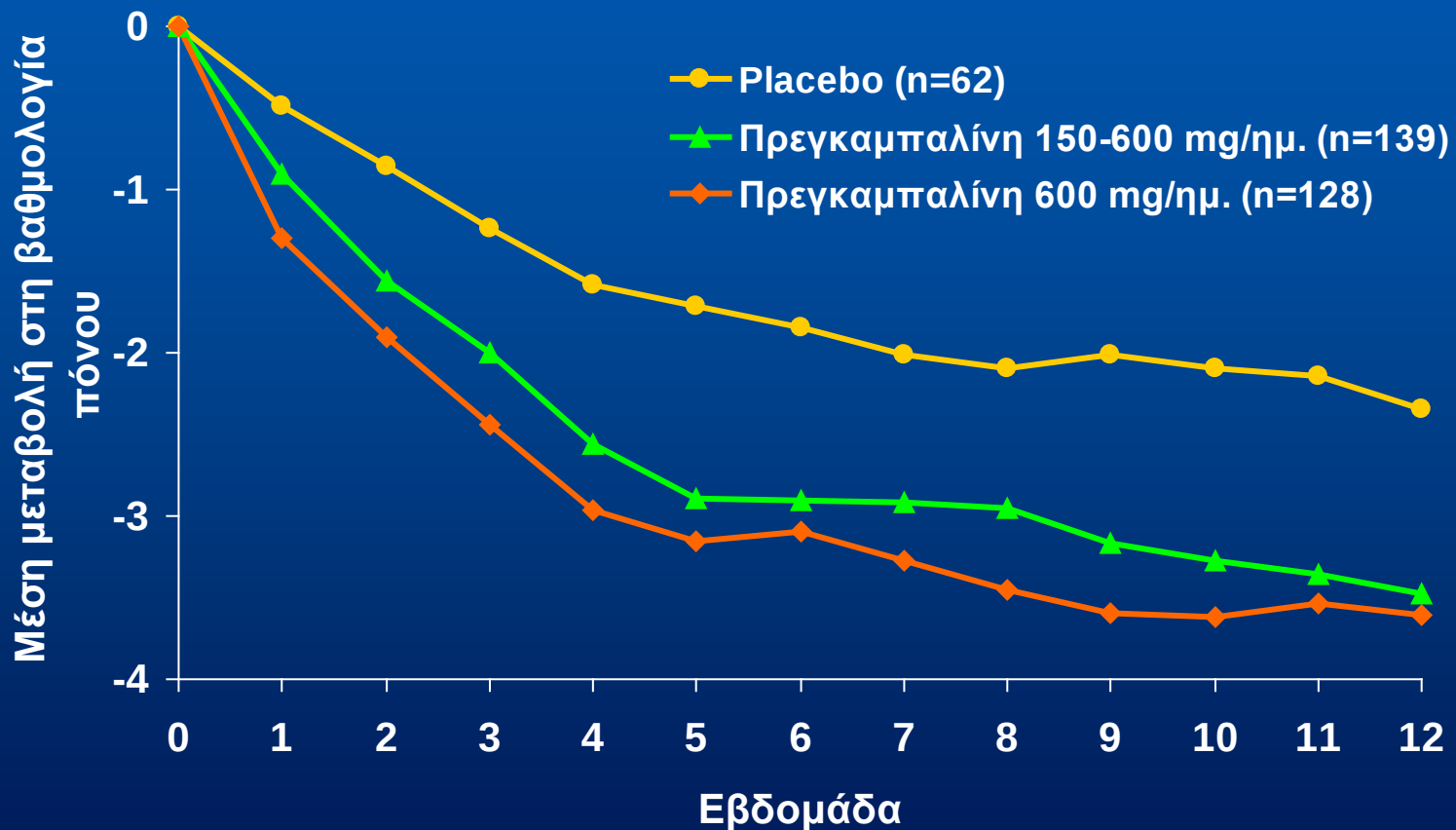
Σημαντική μείωση του πόνου και σε μακροχρόνιες μελέτες

Μελέτη ευέλικτης δόσης ανοικτής επέκτασης πρεγκαμπαλίνη 150-600 mg



*Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 2 χρόνια (n=251).

Μελέτη ευέλικτης δόσης ΔΠΝ/ΜΝ: Ταχεία και διαρκής βελτίωση του πόνου

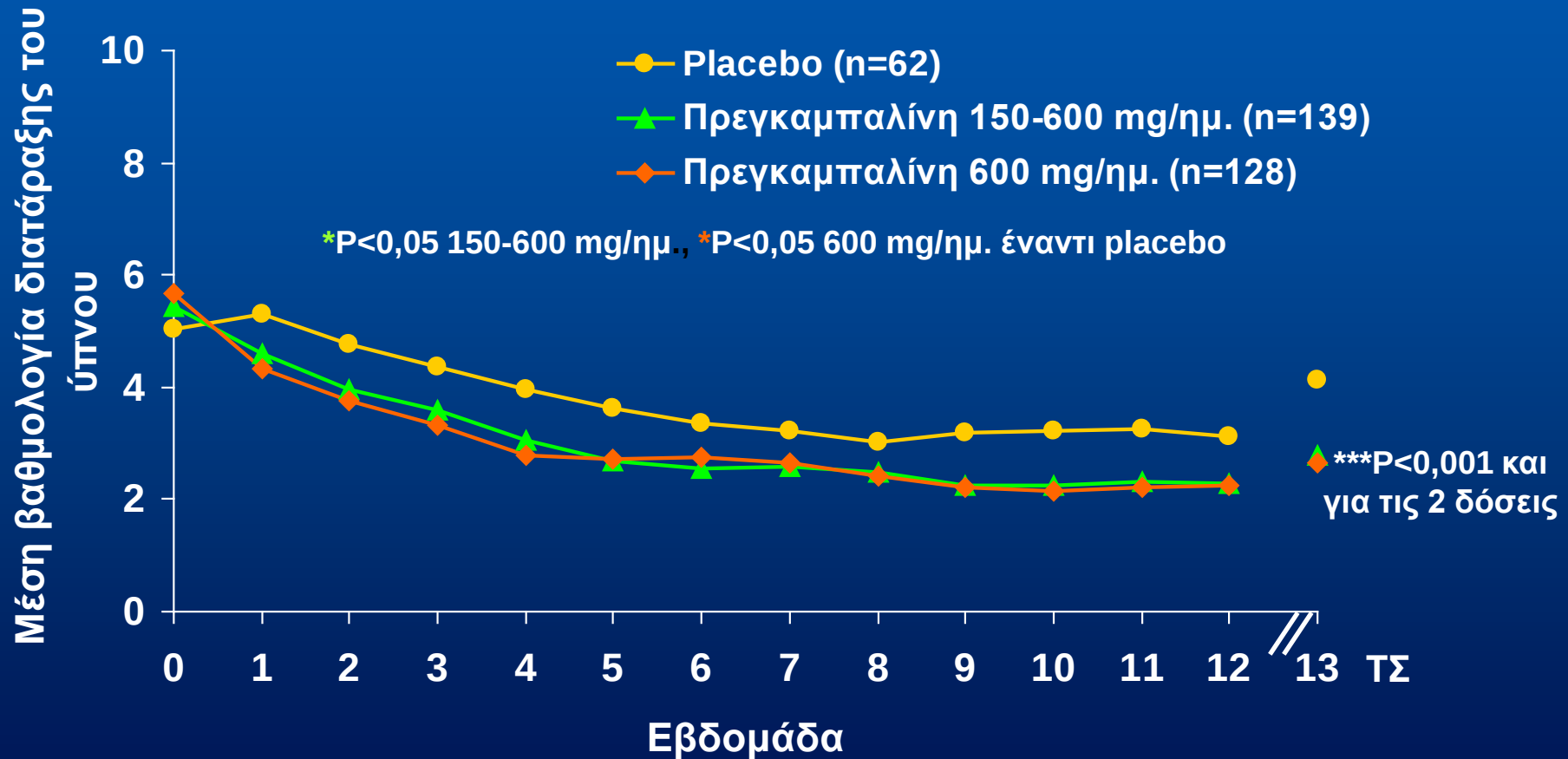


* $P < 0,05$ 150-600 mg/ημ.

* $P < 0,05$ 600 mg/ημ. έναντι placebo

Η μέση αρχική βαθμολογία πόνου ήταν 6,7
Freynhagen et al. Pain. 2005:

Μελέτη ευέλικτης δόσης ΔΠΝ/ΜΝ: Ταχεία και σημαντική μείωση στη σχετιζόμενη με τον πόνο διατάραξη του ύπνου



Πρεγκαμπαλίνη στους ηλικιωμένους

- Η πρεγκαμπαλίνη έχει μελετηθεί διεξοδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς
 - Μέση ηλικία σε 10 μελέτες = 64 έτη (εύρος 21 έως 100 έτη)
 - Σε μελέτες MN, μέση ηλικία 72 έτη
 - 22% του συνόλου των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών
 - Η αποτελεσματικότητα στους ηλικιωμένους ήταν παρόμοια με εκείνη στους νεότερους ασθενείς
- Η πρεγκαμπαλίνη ήταν εξίσου καλά ανεκτή σε νεότερους και μεγαλύτερους ασθενείς
- Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκτός αν υπάρχει εξασθένηση της νεφρικής λειτουργίας

Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες[‡] σε μελέτες του νευροπαθητικού πόνου (% των ασθενών)

	Placebo (n=764)	Δόση πρεγκαμπαλίνης (mg/ημ.)			Όλες οι δόσεις πρεγκαμπαλίνης συγκεντρωμένες	
		150 (n=427)	300 (n=509)	600 (n=459)	Επίπτωση (n=1556)	Διακοπή (n=1556)
Ζάλη	6,4	13,3	25,5	29,6	21,7*	3,1
Υπνηλία	3,8	9,8	15,9	17,6	13,8*	2,6
Περιφερικό οίδημα	1,8	5,2	12,0	13,5	9,5*	0,8
Λοίμωξη	4,8	6,6	7,1	3,9	6,2	0,1
Ξηροστομία	1,8	4,7	5,3	8,1	5,9*	0,3

*P<0,05 όλες οι δόσεις πρεγκαμπαλίνης έναντι placebo

[‡] Όσες εμφανίζονται σε ≥5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη και με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης με την πρεγκαμπαλίνη απ' ό,τι με το placebo

Πρεγκαμπαλίνη

- Αποτελεσματική δόση έναρξης: 2x75mg /ημέρα
- Αύξηση δόσης μετά μία εβδομάδα: 2x150mg /ημέρα
- Μετά μία εβδομάδα: 2x300mg /ημέρα
- Λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Ανοχή και ασφάλεια: Περίληψη

- Η πρεγκαμπαλίνη είναι γενικά καλά ανεκτή
 - ✓ Χαμηλά ποσοστά διακοπής (10,8% με πρεγκαμπαλίνη έναντι 5,0% με placebo)
 - ✓ Καλά ανεκτή από τους ηλικιωμένους ασθενείς
- Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες ή μέτριες
 - ✓ Δοσοεξαρτώμενες
- Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες επηρεάζουν το ΚΝΣ
 - ✓ Ζάλη και υπνηλία
 - ✓ Συνήθως παροδικές

Ειδικοί Πληθυσμοί

- Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε άτομα με βεβαρημένη ηπατική λειτουργία
- Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς < 12 ετών και σε εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί
- Σε ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης εξαιτίας της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας
- Σύμφωνα με την ισχύουσα κλινική πρακτική, εάν η πρεγκαμπαλίνη πρέπει να διακοπεί, συνιστάται αυτό να γίνει σταδιακά κατά την διάρκεια τουλάχιστον 1 εβδομάδας.

**NNT = Αριθμός ασθενών που πρέπει
να πάρει το φάρμακο για να επιτευχθεί
ανακούφιση από τον πόνο**

Πρεγκαμπαλίνη = NNT = 3,24

Θεραπεία διαβητικής επώδυνης νευροπάθειας

- Το πρόβλημα είναι δύσκολο και επηρεάζει την ποιότητα ζωής του ατόμου που πάσχει
- Η επιλογή των διάφορων φαρμάκων θα πρέπει να εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη την αποτελεσματικότητα και τις ανεπιθύμητες ενέργειες
- Στον αλγόριθμο της θεραπευτικής αντιμετώπισης την πρώτη θέση κατέχουν η ψυχολογική υποστήριξη και ο άριστος μεταβολικός έλεγχος
- Αρκετές φορές θα χρειαστεί να γίνει θεραπεία συνδυασμού