

V.M. Jose¹, A. Bhansali², D. Hota¹, P. Pandhi¹¹Department of Pharmacology Endocrinology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, Indie²Department of Endocrinology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, Indie

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lamotryginy w porównaniu z amitryptyliną w terapii przeciwbólowej u chorych z neuropatią cukrzycową — randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą

Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetic Medicine* 2007; 24: 377–383

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem niniejszej pracy było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania lamotryginy i amitryptyliny w opanowywaniu przewlekłego bólu spowodowanego obwodową neuropatią u chorych na cukrzycę.

MATERIAŁ I METODY. Badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzono w układzie naprzemiennym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą terapię standardową. W badaniu wzięły udział 53 osoby. Zastosowano różne dawki leków. Amitryptylinę stosowano w 3 dawkach doustnie: 10, 25 lub 50 mg, jednorazowo na noc przez 2 tygodnie, a lamotryginę — doustnie, 2 × na dobę, w 3 dawkach: 25, 50 lub 100 mg; każdą z dawek stosowano przez 2 tygodnie. Między zamianą leków zastosowano 2-tygodniową przerwę, podczas której chorzy otrzymywali placebo. Oceniano wpływ terapii na

zmniejszenie bólu, ogólne polepszenie stanu zdrowia oraz wystąpienie działań niepożądanych.

WYNIKI. W ogólnej ocenie pacjentów zniesienie bólu w dużym, umiarkowanym i małym stopniu zanotowano odpowiednio u 19 (41%), 6 (13%) i 7 (15%) osób przyjmujących lamotryginę oraz u 13 (28%), 5 (11%) i 15 (33%) osób stosujących amitryptylinę. Ogólna ocena przeprowadzona przez pacjentów i lekarzy, kwestionariusz McGilla i skala bólu Likerta nie wykazały różnic istotnych statystycznie. Poprawę obserwowano już po 2 tygodniach stosowania obu leków. Odnotowano 44 przypadki działań niepożądanych, 33 (75%) dotyczyły amitryptyliny, z czego najczęściej stwierdzano działanie nasenne (19 pacjentów, 43%); 11 przypadków (25%) dotyczyło lamotryginy, najczęściej była to wysypka (3 chorych, 7%) i podwyższenie stężenia kreatyniny (4 osoby, 9%). Preferowana dawka lamotryginy to 25 mg 2 × na dobę.

WNIOSKI. Mimo że wykazano niewiele różnic w skuteczności obu leków, wybór lamotryginy w dawce 25 mg 2 × na dobę wydaje się lepszy, ze względu na mniejszą liczbę działań niepożądanych wywołanych w badanej populacji.

Słowa kluczowe: amitryptylina, cukrzyca, lamotrygina, neuropatia, ból

Adres do korespondencji: Dr A. Bhansali
Professor and Head of Endocrinology
PGIMER, Chandigarh, India 160012
e-mail: anilbhansali_endocrine@rediffmail.com
Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 7, 261–269
Copyright © 2007 by *Diabetes UK*
Tłumaczenie: lek. Magdalena Szabuńko
Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

ABSTRACT

AIMS. To compare the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in controlling chronic painful peripheral neuropathy in diabetic patients.

METHODS. A randomized, double-blind, crossover, active-control, clinical trial with variable dose titration was carried out (n = 53). Amitriptyline orally, at doses of 10, 25 and 50 mg at night-time, each dose for 2 weeks, and lamotrigine orally, at doses of 25, 50 and 100 mg twice daily, each dose for 2 weeks, by optional titration were used. There was a placebo washout period for 2 weeks between the two drugs. Assessment for pain relief, overall improvement and adverse events were carried out.

RESULTS. Good, moderate and mild pain relief were noted in 19 (41%), six (13%) and seven (15%) patients on lamotrigine and 13 (28%), five (11%) and 15 (33%) patients on amitriptyline, respectively, by patient's global assessment of efficacy and safety. Patient and physicians global assessment, McGill pain questionnaire and Likert pain scale showed no significant difference between the treatments, although improvement with both treatments was seen from 2 weeks. Of the 44 adverse events reported, 33 (75%) were with amitriptyline, sedation being the commonest [in 19 (43%) patients]. Lamotrigine caused adverse events in 11 (25%), of which rash in three (7%) and elevations of creatinine in four (9%) were the most common. The preferred lamotrigine dose was 25 mg twice daily.

CONCLUSIONS. As there are few differences between the two treatments in efficacy, lamotrigine 25 mg twice daily might be the first choice as it is associated with fewer adverse effects in our population.

Key words: amitriptyline, diabetes, lamotrigine, neuropathy, pain

Wstęp

Przewlekły ból spowodowany neuropatią dotyczy 16,2% chorych na cukrzycę [1]. W terapii tego rodzaju bólu stosuje się leki z różnych grup farmakologicznych: przeciwdepresyjne, przeciwpadaczkowe, kapsaicynę, meksiletynę oraz analgetyki [2–4]. Każda z tych grup ma jednak różną skuteczność u poszczególnych pacjentów oraz pewne ograniczenia dotyczące stosowania, zależne od przeciwwskazań lub towarzyszących chorób. Preparaty przeciwdepresyjne wywołują uboczne działania antycholinergiczne, analgetyki, takie jak niesteroidowe leki przeciwza-

palne (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), nie mogą być stosowane u chorych ze współistniejącą nefropatią cukrzycową, natomiast opioidy mogą przy długotrwałym stosowaniu spowodować uzależnienie i tolerancję dawki. Kapsaicyna powoduje nasilenie bólu w 1. tygodniu stosowania, natomiast meksiletyna zwiększa predyspozycję do arytmii i drgawek [2–5]. Mimo działań niepożądanych amitriptylina jest lekiem zalecanym przez *American Diabetes Association* [6]. W terapii bólu neuropatycznego stosowano także, z różnym skutkiem, leki przeciwpadaczkowe, takie jak: karbamazepina, gabapentyna, okskarbazepina, fenytoina, topiramata, walproinian czy zonisamid [7]. Lamotrygina jest blokerem potencjałozależnych kanałów sodowych. Hamuje uwalnianie aminokwasów, takich jak glutaminian i asparginian [8]. Znalazła zastosowanie w leczeniu chorób przebiegających z drgawkami. Udowodniono, że jest to lek bezpieczny [9]. W otwartym badaniu kontrolowanym placebo wykazano skuteczność lamotryginy w leczeniu bólu spowodowanego obwodową neuropatią u chorych na cukrzycę [10, 11]. Celem niniejszego badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lamotryginy oraz amitriptyliny w terapii bólu wywołanego obwodową neuropatią cukrzycową.

Materiał i metody**Kryteria włączenia**

Badaną populację wybierano spośród dorosłych pacjentów w wieku 18–75 lat obojga płci, których skierowano do przyszpitalnej wysoko specjalistycznej poradni endokrynologicznej z rozpoznaniem bólu związanego z neuropatią cukrzycową. Do badania włączono osoby z udokumentowaną cukrzycą typu 2, bólem spowodowanym neuropatią cukrzycową trwającym co najmniej miesiąc, przyjmujące te same leki przeciwcukrzycowe przez miesiąc poprzedzający badanie, z bólem ocenianym na 50% w skali VAS (*visual analogue scale*). Neuropatię cukrzycową diagnozowano poprzez analizę danych dotyczących dotychczasowego przebiegu choroby, badania przedmiotowego, pomiaru temperatury, oceny proggu czucia wibracji oraz testu czucia dotyku monofilamentu. Z badania wykluczono: osoby z chorobą wątroby lub nerek, epilepsją, chorobą psychiczną, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, chorobą serca, chorobą naczyń obwodowych, nadużywające leków, pacjentki w ciąży, kobiety planujące ciążę oraz karmiące piersią, chorych ze zdiagnozowaną neuropatią innego pochodzenia, pacjentów przyjmujących leki przeciwdrgawkowe, miejscowo

znieczulające lub opioidy oraz osoby uczestniczące w innych badaniach klinicznych w ciągu ostatnich 30 dni.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania

Za pierwotny punkt końcowy w badaniu uznano odsetek chorych, u których nastąpiła poprawa w ocenie bólu przez pacjenta przy użyciu skali VAS (0–100 punktów) podczas stosowania amitryptyliny lub lamotryginy. Przyjęto następujący podział w ocenie skali VAS: powyżej 50% — poprawa w dużym stopniu; 25–50% — w umiarkowanym; oraz 0–25% — w małym stopniu. Jako wtórne punkty końcowe określono ocenę bólu przy użyciu kwestionariusza McGilla [12], 5-punktowej skali Likerta (0 — brak, 1 — lekki, 2 — umiarkowany, 3 — silny, 4 — nie do wytrzymania), ogólnej oceny przeprowadzonej przez lekarza przy użyciu skali VAS (0–100 punktów), skali depresji Hamiltona (24 punkty) [13], zaburzenia wzorca snu (wzmoczone, bez zmian, zmniejszone), wystąpienie działań niepożądanych (klinicznych i laboratoryjnych) oraz preferencje pacjenta. Ocenę pacjentów w kierunku depresji oraz zaburzeń wzorca snu przeprowadzono na początku i po zakończeniu każdego z etapów leczenia; preferencje chorego oceniano 2 tygodnie po włączeniu drugiego leku; pozostałe analizy przeprowadzono podczas każdej z wizyt kontrolnych (odbywających się co 2 tygodnie). Zanotowano cechy demograficzne oraz przeprowadzono podstawowe badania laboratoryjne przed rozpoczęciem i po zakończeniu terapii każdym z leków; dane te porównano. W celu dokładnej analizy bólu użyto 6 zmiennych rekomendowanych do oceny przewlekłego bólu w badaniach klinicznych: natężenie bólu (kwestionariusz McGilla i skala Likerta), stan fizyczny (ocena snu), stan emocjonalny (skala depresji Hamiltona), ocena skuteczności danej terapii przez pacjentów, działania niepożądane (kliniczne i laboratoryjne) oraz samopoczucie chorych [14].

Protokół badania

Przeprowadzono badanie kliniczne z randomizacją blokową (po 4 osoby w bloku), metodą podwójnie ślepej próby, naprzemiennie, kontrolowane terapią standardową, oceniające różne dawki leku, z 2-tygodniową przerwą (*washout period*), porównujące terapię lamotryginą (Torrent Pharmaceuticals, Ahmedabad, Indie) i amitryptyliną (Sun Pharmaceuticals, Mumbai, Indie). Próbę przeprowadzono po wyrażeniu akceptacji przez komisję etyczną, zgodnie

z założeniami Deklaracji Helsińskiej, oraz po uzyskaniu świadomej zgody pisemnej uczestników badania.

Pacjenci ze zdiagnozowaną wcześniej neuropatią cukrzycową przerwali dotychczasowe leczenie na tydzień przed rozpoczęciem badania. Nowo zdiagnozowanych chorych włączono do badania po potwierdzeniu diagnozy za pomocą wcześniej opisywanych metod. Pacjenci przyjmowali lamotryginę doustnie w dawkach: 25 mg, 50 mg lub 100 mg 2 × na dobę, każdą z dawek przez 2 tygodnie; amitryptylinę zaś w dawkach 10 mg, 25 mg lub 50 mg, raz na dobę na noc, każdą z dawek przez 2 tygodnie. Między terapią jednym lekiem a stosowaniem drugiego chorzy otrzymywali placebo przez 2 tygodnie w godzinach porannych. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Lek zaślepiono, zapakowano i nadano mu numer seryjny zgodnie z numerami wygenerowanymi podczas procesu randomizacji blokowej. Tak przygotowane opakowania leków wydawano pacjentom podczas każdej z wizyt kontrolnych. Zaślepienie i randomizację przeprowadziły osoby niezwiązane z badaniem, z kolei badacze przyjmowali leki i oceniali pacjentów. Kody umożliwiające rozszyfrowanie próby umieszczono „pod kluczem”. Badający uzyskali dane umożliwiające kontakt telefoniczny z każdym z pacjentów. Dawki leków ustalono na podstawie danych z dotychczasowych badań, z uwzględnieniem niższej masy ciała w populacji indyjskiej [10, 11, 14–16]. Przy zwiększaniu dawki uwzględniono występowanie działań niepożądanych, brak efektu przy przyjmowaniu poprzedniej dawki, satysfakcję pacjenta z dotychczasowego leczenia, osiągnięcie największej dawki oraz stopień współpracy ze strony pacjenta.

Po początkowej terapii następował 2-tygodniowy okres podawania placebo (pojedynczo ślepa próba), podczas którego pacjenci otrzymywali dodatkowe leczenie — paracetamol do 3 g na dobę „na żądanie” (podczas wstępnego okresu badania oraz w trakcie przerwy z placebo, z wyjątkiem nocy poprzedzającej przeprowadzenie analiz).

Wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę obu leków i zgłosili się na co najmniej 1 wizytę kontrolną w trakcie każdej z terapii, zostali włączeni do analizy zgodnie z zaplanowanym leczeniem (analiza ITT, *intention to treat*). Pacjentów, którzy przyjęli mniej niż 80% przepisanych dawek leków, zaklasyfikowano jako „niewspółpracujących”. Współpracę oceniano podczas każdej z wizyt na podstawie szczegółowych pytań oraz liczenia tabletek. Skuteczność zaślepienia badano poprzez ocenę

dokładności i pewności lekarskich przewidywań pod koniec badania.

Wyliczenia wielkości próby i analiza statystyczna

Jako spodziewaną skuteczność obu leków przyjęto wartość 70%, zaś dla placebo — 40% [17–20]. Aby dowieść braku różnicy między dwiema terapiami przy następujących założeniach: 5-procentowy błąd alfa, moc 80%, oczekiwana zmienność — 30%, obniżona do 25% mutabilność ze względu na przeprowadzenie badania w układzie naprzemiennym, 50-procentowe braki współpracy i utrata danych w okresie obserwacji, określono całkowitą liczbę uczestników badania na 75 osób.

Dane przedstawiono w wartościach uśrednionych, w rozstępach ćwiartkowych (IQR, *interquartile range*), liczbach i procentach. Dane przedstawione w VAS (pacjenci i lekarze), skali Likerta i kwestionariuszu McGilla porównano przy użyciu testu Friedmana, a następnie testów Dunna, Wilcozona lub Manna-Whitneya. Wyniki skali depresji Hamiltona, oceny zaburzeń wzorca snu, odsetka chorych zgłaszających poprawę, preferencje pacjentów, przypadki działań niepożądanych oraz przyczyny zaniechania zwiększania dawki porównano przy użyciu testu χ^2 lub dokładnego testu Fishera. Wstępne dane badania analizowano przy użyciu testu t, testu χ^2 lub dokładnego testu Fishera. W przypadku utraty danych lub niezwiększenia dawki wprowadzono dane z wcześniejszych analiz. Za wartość p określającą istotność statystyczną przyjęto 0,05.

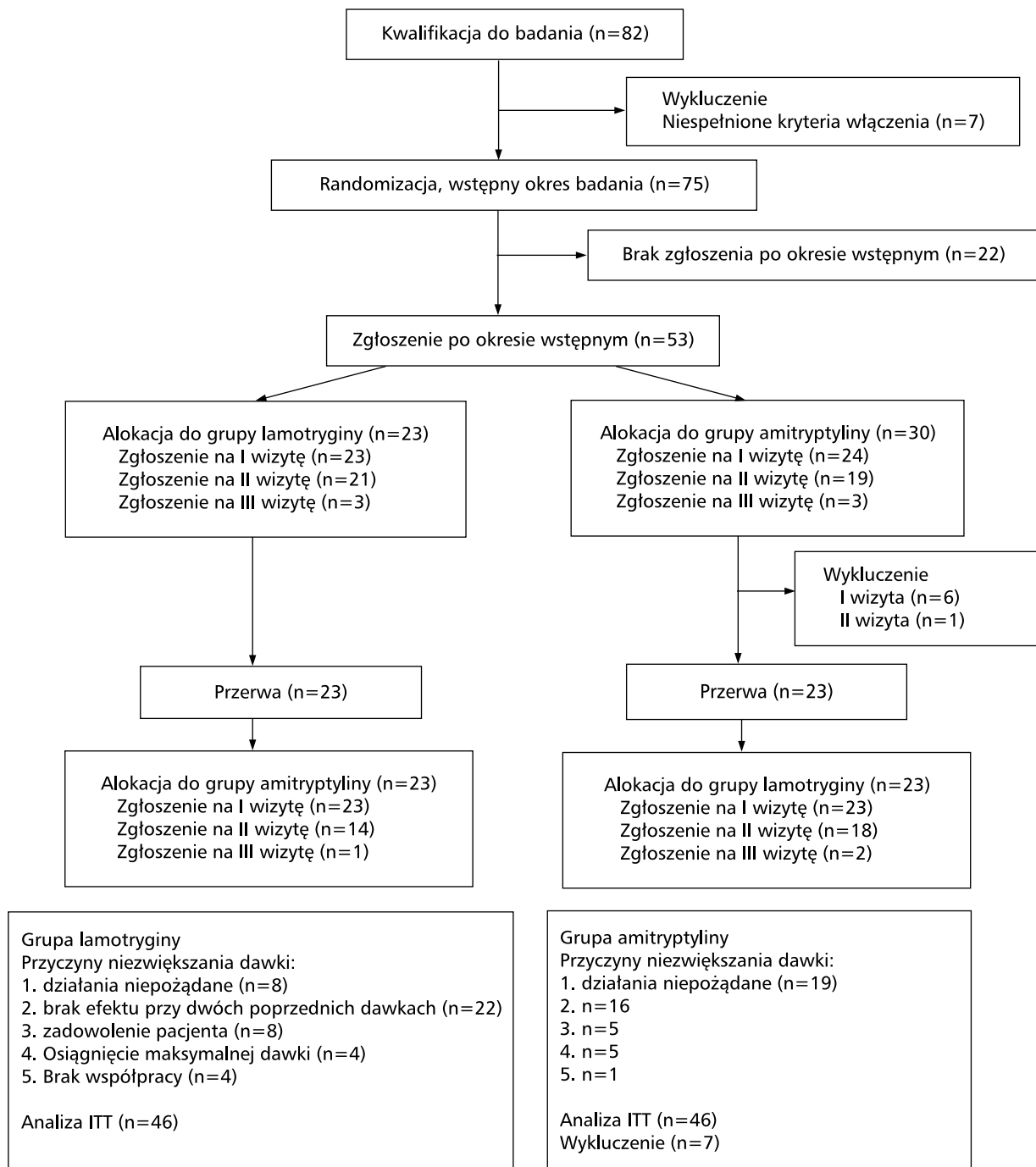
Wyniki

Badanie rozpoczęto i zakończono w 2005 roku. Przebadano 82 chorych z bólem spowodowanym neuropatią cukrzycową. Do badania włączono 75 pacjentów, których zakwalifikowano do 2 grup. Spośród 53 chorych, którzy rozpoczęli badanie, ukończyło je 43. Z 30 pacjentów, którzy przyjęli pierwszą dawkę amitryptyliny, na pierwszą wizytę nie zgłosiło się 6 badanych, 1 nie zgłosił się na drugą wizytę. Całkowitą współpracę oceniono na 87% (ryc. 1). Ponieważ tych 7 pacjentów nie przyjmowało również lamotryginy, wykluczono ich z analizy ITT. Prawdopodobnie główną przyczyną braku współpracy ze strony chorych była duża odległość między miejscem zamieszkania a szpitalem. Cechy demograficzne badanej populacji przedstawiono w tabeli 1.

U 19 pacjentów (41%) odnotowano dużą poprawę po zastosowaniu lamotryginy, u 6 (13%) — umiarkowaną, zaś u 7 (15%) — małą. W grupie przyjmującej amitryptylinę dużą poprawę zaobser-

wowano u 13 badanych (28%), umiarkowaną — u 5 (11%), a słabą — u 15 (33%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic skuteczności obu terapii (tab. 2). Na podstawie badania lekarskiego, skali bólu Likerta, kwestionariusza McGilla oraz oceny zaburzeń wzorca snu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między lekami (mimo poprawy w obu grupach po 2 tygodniach stosowania leków). Stan 1 z pacjentów ze zdiagnozowaną depresją z grupy stosującej amitryptylinę w teście Hamiltona poprawił się, nie zaobserwowano takiego efektu w podobnym przypadku w grupie otrzymującej lamotryginę. Podczas wstępnej wizyty 27 pacjentów z grupy stosującej amitryptylinę oraz 30 z grupy przyjmującej lamotryginę zgłosiło zaburzenia snu w postaci bezsenności. Pod koniec badania 24 osoby z grupy otrzymującej amitryptylinę zaobserwowały zwiększoną senność; w grupie pacjentów stosujących lamotryginę nie stwierdzono takiego przypadku. Spośród chorych uskarżających się wcześniej na bezsenność w grupie otrzymującej amitryptylinę tylko 2 nie zauważyło poprawy, natomiast w grupie stosującej lamotryginę 17 pacjentów nadal cierpiało na bezsenność ($p = 0,0$). W całej populacji badanych 17 osób (37%) preferowało amitryptylinę, 19 (41%) lamotryginę, zaś 10 (22%) nie miało zdania. Żaden z chorych nie wymagał dodatkowego podawania leków „na żądanie”.

Trzydzieści trzy (75%) przypadki działań niepożądanych spośród 44 zgłoszonych dotyczyły osób przyjmujących amitryptylinę, 11 (25%) — lamotryginę (tab. 3). W grupie otrzymującej lamotryginę u 3 osób wystąpiła wysypka (1 po 25 mg, 2 po 50 mg; wszystkie te osoby przerwały terapię), u 2 świąd (1 po 25 mg — zakończyła badanie; 1 po 50 mg — kontynuowała badanie), u 4 nastąpił ponad 25-procentowy wzrost wartości kreatyniny (1 po 50 mg, 3 po 25 mg; wszystkie osoby przerwały badanie). Zatem 8 pacjentów przerwało terapię z powodu działań niepożądanych. Nasilenie wysypki oceniono od małego do umiarkowanego, bez towarzyszącego świądu, gorączki i objawów systemowych. Ustąpiła ona po 2 tygodniach terapii cetryzyną. W grupie otrzymującej amitryptylinę z powodu działań niepożądanych 19 pacjentów przerwało terapię. Jako przyczynę podano zawroty głowy (4 osoby), niedociśnienie ortostatyczne (2 osoby), trudności w oddawaniu moczu i zaparcia (1 osoba), suchość w ustach (1 osoba) oraz senność (10 osób). Poza 4 osobami przyjmującymi lamotryginę, które przerwały udział w badaniu z powodu podwyższenia stężenia kreatyniny w osoczu, nie stwierdzono u badanych zmian parametrów laboratoryjnych. Przyczyny niezwiększa-



Rycina 1. Losy uczestników badania

nia dawki w grupie stosującej amitryptylinę stanowiły: działania niepożądane — 19 osób (41%), brak poprawy po 2 poprzednich dawkach — 16 (35%), satysfakcja pacjenta z działania leku w dotychczasowej dawce — 5 (11%), osiągnięcie maksymalnej dawki — 5 (11%) i brak współpracy ze strony pacjenta — 1 (2%). W grupie otrzymującej lamotryginę stwierdzono: brak poprawy po 2 dawkach — 22 (48%), działania niepożądane — 8 (17%), satysfakcja pa-

cjenta z działania leku w dotychczasowej dawce — 8 (17%), osiągnięcie maksymalnej dawki — 4 (9%) i brak współpracy ze strony 4 pacjentów (9%).

Spośród pacjentów zakwalifikowanych do grupy otrzymującej amitryptylinę 46 (100%) przyjmowało początkową dawkę 10 mg, 37 (80%) — osiągnęło dawkę 25 mg i 5 (11%) — 50 mg. Spośród badanych zakwalifikowanych do grupy otrzymującej lamotryginę 46 (100%) przyjmowało dawkę

Tabela 1. Cechy demograficzne badanej populacji

| | Osoby, które ukończyły badanie (n = 46) |
|--|---|
| Wiek (lata) | 56 (50–62) |
| Wzrost [cm] | 158 (154–167) |
| Masa ciała [kg] | 66 (56–74) |
| Czas trwania cukrzycy (miesiące) | 48 (18–120) |
| Czas trwania bólu (miesiące) | 12 (4–24) |
| Mężczyźni (%) | 16 (35) |
| Współistniejące choroby: | |
| kontrolowane nadciśnienie tętnicze (%) | 35 (76) |
| inne (%) | 7 (15) |
| Allodynia | NS |
| Umiejscowienie bólu: | |
| stopa (%) | 28 (61) |
| stopa i ręka (%) | 16 (35) |
| ręka (%) | 1 (2) |
| inne (%) | 1 (2) |
| Wcześniejsze leczenie: | |
| amitryptylina (%) | 16 (35) |
| gabapentyna i amitryptylina (%) | 2 (4) |
| gabapentyna i walproinian (%) | 1 (2) |
| łącznie (%) | 19 (41) |
| Brak możliwości zakupu leku ze względu na cenę (%) | 7 (15) |
| HbA _{1c} (%) | 8,94 ± 2,14 |

Dane wyrażono w wartościach średnich dla kwartyli, uśrednione ± odchylenie standardowe, liczbach lub w procentach

początkową 25 mg, 36 (76%) osiągnęło dawkę 50 mg oraz 4 pacjentów (9%) uzyskało dawkę 100 mg (ryc. 2). Najmniejsza dawka dająca najlepszy efekt to 25 mg lamotryginy 2 razy na dobę (preferowane przez 54% chorych) oraz 10 mg amitryptyliny na noc (preferowane przez 57% chorych).

Podstawowe wyniki przed rozpoczęciem badania i po zamianie terapii były podobne w obu grupach, dlatego dane analizowano łącznie (ryc. 2). Zauważono podobieństwo danych wśród 46 pacjentów włączonych do badania i 29 wykluczonych. Lekarz mógł ocenić dokładnie ilość przyjmowanych leków w 34 spośród 92 przypadków (37%). Spośród 18 chorych przyjmujących wcześniej amitryptylinę 9 nie zauważyło poprawy, przyjmując amitryptylinę, 5 dostrzegło słabe zmniejszenie dolegliwości, 2 oceniło efekt jako umiarkowany, zaś 2 — jako bardzo dobry.

Dyskusja

Według wiedzy autorów po raz pierwszy przeprowadzono badanie kliniczne z randomizacją, w którym porównano skuteczność, bezpieczeństwo oraz tolerancję lamotryginy i amitryptyliny w terapii bólu spowodowanego neuropatią cukrzycową. W ocenie pacjentów przy użyciu skali VAS wykazano 72- i 70-procentową poprawę odpowiednio w grupie otrzymu-

Tabela 2. Porównanie skuteczności leczenia (n = 46)

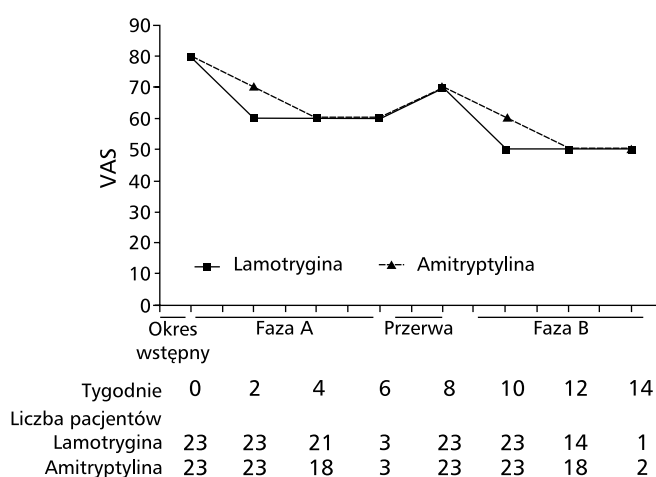
| Ocena skuteczności | Tygodnie | Amitryptylina Mediana (IQR) | Lamotrygina Mediana (IQR) | Porównanie p |
|------------------------|----------|--------------------------------|------------------------------|-----------------|
| VAS — ocena pacjenta | 0 | 70 (60–80) | 72,5 (70–80) | 0,95 |
| | 2 | 60 (42,5–75) | 50 (37,5–70) | 0,17 |
| | 4 | 52,5 (40–72,5) | 50 (32,5–70) | 0,30 |
| | 6 | 52,5 (40–70) | 50 (30–70) | 0,23 |
| VAS — ocena lekarza | 0 | 70 (70–70) | 70 (70–70) | 0,31 |
| | 2 | 70 (35–70) | 55 (35–70) | 0,36 |
| | 4 | 60 (35–70) | 50 (32,5–70) | 0,38 |
| | 6 | 60 (35–70) | 50 (32,5–70) | 0,33 |
| Skala bólu Likerta | 0 | 3 (3–4) | 3 (3–4) | 0,67 |
| | 2 | 2 (1–3) | 2 (1–3) | 0,47 |
| | 4 | 2 (1–3) | 2 (1–3) | 0,53 |
| | 6 | 2 (1–3) | 2 (1–3) | 0,38 |
| Kwestionariusz McGilla | 0 | 8 (6–12) | 9 (6,5–12) | 0,13 |
| | 2 | 6 (4–10) | 6 (4–10) | 0,65 |
| | 4 | 6 (4–10) | 6 (4–9) | 0,55 |
| | 6 | 6 (4–10) | 6 (3–8) | 0,39 |

Porównania dokonano przy użyciu testu Wilcozona, dane wyrażono w wartościach średnich dla kwartyli (IQR); IQR (*interquartile range*) — rozstęp ćwiartkowy; VAS (*visual analogue scale*) — skala wizualno-analogowa

Tabela 3. Obserwowane działania niepożądane (n = 44)

| | Amitryptylina (%) | Lamotrygina (%) | Wartość χ^2 | p |
|--|-------------------|-----------------|------------------|---------|
| Zwiększona senność | 19 (43) | 0 (0) | 21,49 | < 0,001 |
| Uczucie zmęczenia | 5 (11) | 0 (0) | – | 0,07 |
| Zawroty głowy | 4 (9) | 0 (0) | – | 0,12 |
| Wysypka | 0 (0) | 3 (7) | – | 0,24 |
| Niedociśnienie ortostatyczne | 2 (5) | 0 (0) | – | 0,49 |
| Świąd | 0 (0) | 2 (5) | – | 0,49 |
| Trudności w oddawaniu moczu | 1 (2) | 0 (0) | – | 0,49 |
| Suchość w jamie ustnej | 1 (2) | 0 (0) | – | 0,49 |
| Zaparcia | 1 (2) | 0 (0) | – | 0,49 |
| Ból brzucha | 0 (0) | 1 (2) | – | 0,49 |
| Bezsenna | 0 (0) | 1 (2) | – | 0,49 |
| Podwyższenie stężenia kreatyniny o > 25% | 0 (0) | 4 (9) | – | 0,12 |
| łącznie | 33 (74) | 11 (25) | 19,21 | < 0,001 |

Wartości wyrażone w liczbach i procentach. Porównania dokonano przy użyciu testu χ^2 oraz dokładnego testu Fishera



Rycina 2. Wartości średnie oceny w skali VAS prowadzonej przez pacjentów w trakcie badania

jącej amitryptylinę i lamotryginę. Mimo braku różnic istotnych statystycznie większa liczba pacjentów wskazała duże lub umiarkowane zmniejszenie bólu w grupie lamotryginy. Lek ten wybrało 41% osób, zaś amitryptylinę — 37% badanych. W ocenie zmniejszenia bólu, przeprowadzonej kilkoma metodami, wykazano skuteczność obu leków po 2-tygodniowym okresie stosowania; nie zauważono istotnych statystycznie różnic między grupami. Dotychczas opublikowano wyniki dwóch badań dotyczących zastosowania lamotryginy w neuropatii cukrzycowej [10, 11]. W jednym z nich, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo, wykazano skuteczność lamotryginy u 73% pacjentów, zaś w drugim otwartym badaniu — u 69% chorych

[10, 11]. W różnych badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby skuteczność amitryptyliny wynosiła 67–76% [17–20]. Przedstawione powyżej wyniki omawianego badania korelują z dotychczasowymi doniesieniami.

U kilku pacjentów uczestniczących w badaniu zdiagnozowano depresję przy użyciu skali Hamiltona, jednak nie zaobserwowano w tych przypadkach istotnych statystycznie różnic między terapią lamotryginą a amitryptyliną. Sądzone, że efekt przeciwbólowy amitryptyliny zależy od jej działania antydepresyjnego [21]. Jednak wyniki innego badania dowodzą, że amitryptylina zmniejsza nasilenie bólu neuropatycznego zarówno u chorych z depresją, jak i bez tej choroby, a efekt ten jest niezależny od dzia-

łania przeciwdepresyjnego leku [22]. Rezultaty przedstawionego badania potwierdzają te wnioski, gdyż zmniejszenie bólu odnotowano zarówno w grupie otrzymującej amitryptylinę (będącą lekiem przeciwdepresyjnym), jak i przyjmującej lamotryginę (niewykazującą tego działania). Ponadto, w powyższym badaniu zdiagnozowano tylko 2 przypadki depresji, co zdaje się potwierdzać tezę, że ból neuropatyczny i depresja są samodzielnymi jednostkami chorobowymi, chociaż często współistniejącymi. Zauważono istotną statystycznie poprawę w przypadkach bezsenności spowodowanej bólem neuropatycznym w obu grupach. Jednocześnie wykazano, że amitryptylina znacznie zwiększa senność, co jest niepokojącym działaniem niepożądanym [6, 23].

W przedstawionym badaniu wykazano, że lamotrygina cechuje się większym bezpieczeństwem stosowania. Działania niepożądane amitryptyliny występowały częściej. Często obserwowano senność i efekty działania antycholinergicznego leku. Było to najczęstszym powodem zatrzymania zwiększania dawki amitryptyliny. Kolejną istotną przyczyną niezwiększania dawki był brak efektu po stosowaniu poprzednich dawek, jednak w tym przypadku nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu z lamotryginą. W grupie otrzymującej lamotryginę najczęstsze działania niepożądane stanowiły wysypka i reakcja alergiczna, co powodowało przerwanie przyjmowania leku oraz terapię blokerami receptorów histaminowych H1. W dotychczasowych badaniach przedstawiono częstość występowania nasilonej wysypki u 1,1%, zaś lekkiej — u 7% osób przyjmujących lamotryginę [24]. Powolne zwiększanie dawki do pewnego stopnia zmniejsza liczbę epizodów wysypki [25]. W niniejszym badaniu obserwowano epizody wysypki także przy najmniejszych dawkach oraz powolnym ich zwiększaniu. Ma to zapewne związek z drobną budową ciała mieszkańców Indii. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane lamotryginy opisywane w dotychczasowych badaniach to zawroty głowy, diplopia i ból głowy; najczęstsze przyczyny odstawienia tego leku to zawroty i ból głowy oraz wysypka [26].

Nie zaobserwowano istotnych różnic w badaniach laboratoryjnych przed rozpoczęciem i po zakończeniu terapii w obu grupach. Zatem pod tym względem oba leki są bezpieczne. Jednak u 4 pacjentów lamotrygina spowodowała wzrost stężenia kreatyniny, co skutkowało odstawieniem leku. Lamotrygina jest metabolizowana w wątrobie w procesie glukuronizacji, a jej metabolity są usuwane przez nerki. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano, że lamotrygina jest bezpieczna w przewlekłej niewydolności nerek [27]. Nefropatia

cukrzycowa, kolejna spośród chorób często współistniejących z neuropatią cukrzycową, może ulec nasileniu wskutek stosowania lamotryginy. Znaczenie mogą mieć także inne czynniki, jak na przykład przyjmowanie NSAID (niezgłaszane przez pacjenta). Lamotrygina nie wykazywała dotychczas nefrotoksyczności, o ile nie było to związane wtórnie z reakcją nadwrażliwości [15].

Stosowanie lamotryginy w niewydolności nerek nie wiąże się z koniecznością zmniejszenia dawki, gdyż lek ten jest metabolizowany w wątrobie [15].

Optymalną dawką w terapii bólu neuropatycznego w badanej populacji było 25 mg 2 × na dobę. We wcześniejszych badaniach wynosiła ona 200–400 mg na dzień [11, 16]. Ta różnica wynika prawdopodobnie drobnej budowy ciała mieszkańców Indii.

Nieprawidłowe leczenie i długi czas trwania cukrzycy są czynnikami ryzyka rozwoju neuropatii cukrzycowej [28]. Najczęstszym umiejscowieniem bólu jest stopa, co wiąże się z największą wrażliwością sensorów neuronowych w tej lokalizacji [28]. Długi czas trwania bólu (≥ 12 miesięcy) oraz brak allodynii w badanej populacji wyklucza włączenie do próby chorych z ostrym bólem. Przewlekły ból związany z neuropatią cukrzycową nasila się w okresach słabej kontroli metabolicznej i słabnie po wdrożeniu insulinoterapii [29]. Trudność w opanowaniu tego typu bólu oraz brak wystarczająco skutecznych leków potwierdza fakt, że wielu pacjentów (41%) odstępuje od dotychczasowego leczenia bólu neuropatycznego, jednak 85% deklaruje gotowość przeznaczenia 0,23 USD dziennie na długotrwałą terapię przeciwbólową.

Cechy demograficzne chorych, którzy przerwali i kontynuowali terapię, nie różniły się. Potwierdza to fakt, że wyniki badania nie są zafałszowane przez nieukończenie go przez pacjentów oraz brak współpracy ze strony chorych. Wstępne dane dotyczące nasilenia dolegliwości w grupie osób kontynuujących badanie i zaprzestających przyjmowania leku były podobne, co wskazuje na to, że brak współpracy nie wiązał się z nasileniem bólu. Jedną z głównych przyczyn braku współpracy była duża odległość między szpitalem a miejscem zamieszkania chorego. Brak współpracy we wstępnym okresie zaobserwowano jedynie w grupie otrzymującej amitryptylinę. Preferencje pacjentów nie wpływały na wybór początkowej terapii. Osiemnastu chorych otrzymywało amitryptylinę przed rozpoczęciem badania, 9 z nich (50%) zauważyło skuteczność tego leku w trakcie obserwacji. Potwierdza to, że nie byli oni oporni na amitryptylinę i włączenie ich do badania nie spowodowało zafałszowania wyników na korzyść lamotryginy.

Nie odnotowano istotnych różnic między grupami w ocenie natężeniu bólu za pomocą wszystkich czterech metod. Korzystne działanie uwidoczniło się w obu grupach od 2. tygodnia terapii. Mimo że częstość bezsenności była mniejsza w obu grupach, to w grupie przyjmującej amitryptylinę wykazano znacznie częstsze występowanie działania niepożądanego w postaci nadmiernej senności. Lamotrygina spowodowała kilka przypadków wysypki, która ustąpiła po przerwaniu terapii i leczeniu przeciwhistaminowym. Zatem, skoro skuteczność obu leków jest podobna, lamotrygina wydaje się preparatem pierwszego rzutu w leczeniu bólu związanego z neuropatią cukrzycową, ze względu na rzadsze występowanie działań niepożądanych.

Konflikt interesów

Nie zadeklarowano.

Podziękowania

Autorzy pragną podziękować dr Rajesh S. Karan i Torrent Pharmaceuticals, Indie oraz dr Bhargava i Sun Pharmaceuticals za przekazanie odpowiednio lamotryginy i amitryptyliny na potrzeby badania.

PIŚMIENICTWO

- Daousi C., MacFarlane I.A., Woodward A., Nurmikot T.J., Bundred P.E., Benbow S.J. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet. Med.* 2004; 21: 976–982.
- McQuay H.J., Tramer M., Nye B.A., Carroll D., Wiffen P.J., Moore R.A. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68: 217–227.
- Zhang W.Y., Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 46: 517–522.
- Wright J.M., Oki J.C., Graves L. 3rd. Mexiletine in the symptomatic treatment of diabetic peripheral neuropathy. *An. Pharmacother.* 1997; 31: 29–34.
- The Capsaicin Study Group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter double blind vehicle controlled study. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 2225–2229.
- Boulton A.J.M., Vinik A.I., Arezzo J.C. i wsp. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–963.
- Jensen T.S. Anti-convulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur. J. Pain* 2002; 6: 61–68.
- McNamara J.O. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. W: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Gilman A.G. (red.). *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. Wyd. 10. McGraw-Hill, New York 2001; 521–548.
- Kasper D.L., Fauci A.S., Longo D.L., Braunwald E., Hauser S.L., Jameson J.L. (red.). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Wyd. 16. International edition. McGraw-Hill Companies, New York 2005; 2152–2179.
- Eisenberg E., Alon N., Ishay A., Daoud D., Yarnitsky D. Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Eur. J. Neurol.* 1998; 5: 167–173.
- Eisenberg E., Lurie Y., Braker C., Daoud D., Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy. A randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 57: 505–509.
- Melzack R. The short form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191–197.
- Kaplan H.I., Saddock B.J. *Synopsis of psychiatry*. W: Kaplan H.I., Saddock B.J. (red.). *Behavioral Science/Clinical Psychiatry*. Wyd. 8. Baltimore, USA, Williams & Wilkins 2001; 309–310.
- Turk D.C., Dworkin R.H., Allen R.R. i wsp. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT Recommendations. *Pain* 2003; 106: 337–345.
- Sweetman S.C. *Martindale. The Complete Drug Reference*. Wyd. 33. Pharmaceutical Press, London 2002; 351–353.
- Simpson D.M., Olney R., McArthur J.C., Khan A., Godbold J., Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000; 54: 2115–2119.
- Morello C.M., Leckband S.G., Stoner C.P., Moorhouse D.F., Sahagian G.A. Randomized double blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 1931–1937.
- Vrethem M., Boivie J., Arngvist H., Holmgren H., Lindstrom T., Thorell L.H. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and non-diabetics. *Clin. J. Pain* 1997; 13: 313–323.
- Biesbroeck R., Bril V., Hollander P. i wsp. A double blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv. Ther.* 1995; 12: 111–120.
- Max M.B., Lynch S.A., Muir J., Shoaf S.E., Smoller B., Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N. Eng. J. Med.* 1992; 326: 1250–1256.
- Turkington R.W. Depression masquerading as diabetic neuropathy. *J. Am. Med. Assoc.* 1980; 243: 1147–1150.
- Max M.B., Culnane M., Schafer S.C. i wsp. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589–596.
- Masharani U. Diabetes mellitus. Diabetes mellitus and hypoglycemia. W: Tierney L.M., Mcphee S.J., Papadakis M.A. (red.). *Current Medical Diagnosis and Treatment*. Wyd. 43. McGraw-Hill, New York 2004; 1146–1179.
- Wong I.C., Mawer G.E., Sander J.W. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann. Pharmacother.* 1999; 33: 1037–1042.
- Ketter T.A., Wang P.W., Chandler R.A. i wsp. Dermatology precautions and slower titration yield low incidence of lamotrigine treatment-emergent rash. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 642–645.
- Faught E., Matsuo F.U., Schachter S., Messenheimer Womble G.P. Long term tolerability of lamotrigine: data from a 6-year continuation study. *Epilepsy Behav.* 2004; 5: 31–36.
- Wootton R., Soul-Lawton J., Rolan P.E., Sheung C.T., Cooper J.D., Posner J. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 43: 23–27.
- Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. i wsp. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377–1384.
- Archer A.G., Watkins P.J., Thomas P.K., Sharma A.K., Payan J. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1983; 46: 491–499.