



## Pregabalina eraginkortasuna min neuropatikoaren tratatzeko: Berrikustapen sistematikoa

Iratxe Ruiz, Aitziber Mendiguren

*Farmakologia Saila. Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea. Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU). Leioa, Bizkaia. Euskadi. Espainia. UE*

2016ko uztailaren 21ean jasota; 2016ko uztailaren 30ean onartuta

### GILTZA-HITZAK

Pregabalina.  
Min neuropatikoak.  
Plazeboak.  
Saio klinikoa.  
Berrikustapen sistematikoa.

#### Laburpena:

*Sarrera:* Min neuropatikoak sistema somatosensorialari eragiten dion gaixotasun edo lesio baten ondorioz azaltzen den minari deritzo. Mina zentrala (min posttraumatikoa, esklerosi anitza, bizkar-muineko lesioekin erlazionatutakoa, Giza Immunoeskasiaren Birusari (GIB) loturiko min neuropatikoak) zein periferikoa (neuralgia postherpetikoa eta neuropatia diabetiko periferikoa) izan daiteke. Analgesiko konbentzionalek ez dute eraginkortasun handirik frogatu min neuropatikoak tratatzeko. Hori dela eta, erabili den talde farmakologiko bat antiepileptikoena dugu eta horien artean pregabalina. Azken urteotan, farmako hau edozein min neuropatiko arintzeko erabili izan da gain preskripzioaren susmoa piztuz.

*Helburua:* Ikerlan honen helburua pregabalina farmakoak min neuropatiko desberdinak tratatzeko duen eraginkortasuna aztertzea izan zen.

*Metodologia:* Plazeboarekin kontrolatutako saio klinikoa aleatorizatuen azterketa egin zen prozedura metodologikoa sistematikoa jarraituz.

*Emaitzak:* Aztertutako saioen arabera, pregabalina (150-600 mg) neuropatia diabetiko periferikorako zein neuralgia postherpetikorako eraginkorra izan zen bai mina arintzeko eta baita pazientearen egoera orokorra zein lo interferentzia edo umorea hobetzeko. Beste min neuropatikoak (min neuropatiko post-traumatikoa, erradikulopatia lumbosakro kronikoa, bizkar-muin ebakuntzari loturiko mina) arintzeko, aldiz, dauden ebidentziak urriak dira edo ez da eraginkortasunik frogatu (GIB-ari lotutako min neuropatikorako adibidez). Bestetik, saio klinikoa gehien iraupen osoa gehienez 12 astekoa izan zen eta beraz epe luzeagora min neuropatiko arintzeko pregabalinak duen eraginkortasuna ez da ezagutzen.

*Ondorioak:* Nahiz eta pregabalina fitxa teknikoari begiratuta min neuropatiko zentral eta periferikoetarako baimenduta egon, farmako hau ez da min neuropatiko guztietarako plazeboarekin konparatutako saioetan eraginkorra denik frogatu. Gainera, min neuropatikoak gain pregabalina (Lyrica®) farmakoa askotan erabili izan da indikazioz kanpoko gaixotasunak tratatzeko, adibidez, fibromialgiarako, migrainarako edota be-

rezko dardararako. Interesgarria izango litzateke etorkizunean indikazioz kanpoko gaitoxotasun horietarako dauden ebidentzien berrikustapen sistematikoa egitea. Izan ere, Pregabalina (Lyrica®) azken urte hauetan gastu farmazeutiko handiena eragin zuten farmakoen artean dago eta generikoa antsietaterako eta epilepsiarako preskribatu daitekeen arren, mina arintzeko generikoaren erabilpena ez dago baimenduta.

© 2016 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

## PALABRAS CLAVE

Pregabalina.  
Dolor neuropático.  
Placebo.  
Ensayo clínico.  
Revisión sistemática.

## Eficacia de la pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático: revisión sistemática

### Resumen:

*Introducción:* El dolor neuropático se refiere al dolor que se origina como consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial y puede ser central (dolor postraumático, dolor por esclerosis múltiple, dolor relacionado con lesiones de medulares, dolor asociado al virus de la inmunodeficiencia humana) o periférico (neuralgia post-herpética y neuropatía diabética periférica). Los analgésicos convencionales no han demostrado gran eficacia para el tratamiento del dolor neuropático. Por ello, un grupo farmacológico que ha sido utilizado para su tratamiento es el de los antiepilepticos y entre ellos la pregabalina. En los últimos años este fármaco se ha utilizado para aliviar cualquier dolor neuropático suscitando la sospecha de su sobreprescripción.

*Objetivo:* El objetivo de esta investigación fue analizar la eficacia de la pregabalina para el tratamiento de diferentes dolores neuropáticos.

*Metodología:* Se analizaron ensayos clínicos randomizados controlados con placebo siguiendo un procedimiento metodológico sistematizado.

*Resultados:* Los ensayos clínicos analizados mostraron que la pregabalina (150-600 mg) fue eficaz para aliviar el dolor y mejorar el estado general, las alteraciones del humor y del sueño en pacientes con neuropatía diabética periférica o neuralgia postherpética. Sin embargo, para el alivio de otros dolores neuropáticos (dolor postraumático, radiculopatía lumbosacra crónica, dolor asociado a lesiones medulares) existen pocas evidencias o no se ha demostrado su eficacia (por ejemplo para el dolor neuropático asociado a VIH). Por otro lado, la duración de la mayoría de los ensayos clínicos analizados fue como máximo de 12 semanas por lo que no se conoce la eficacia de la pregabalina para aliviar el dolor neuropático a más largo plazo.

*Conclusiones:* La ficha técnica de la pregabalina indica que dicho fármaco está autorizado para el tratamiento de dolores neuropáticos centrales y periféricos pero no se ha demostrado en ensayos clínicos comparados con placebo que el mismo sea eficaz para el tratamiento de todos los dolores neuropáticos. Además este fármaco se utiliza a su vez para el tratamiento de diferentes dolores fuera de su indicación como para la fibromialgia, migraña o temblor esencial. Por ello, en el futuro sería interesante realizar una revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados para valorar la eficacia de la pregabalina en estos casos. De hecho, la pregabalina (Lyrica®) es uno de los fármacos que más gasto farmacéutico ha generado en los últimos años y su genérico solo se puede prescribir para el tratamiento de la ansiedad y de la epilepsia.

© 2016 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Pregabalin.  
Neuropathic pain.  
Placebo.  
Clinical trial.  
Systematic review.

## Efficacy of pregabalin in the treatment of neuropathic pain: Systematic review

### Abstract:

*Introduction:* Neuropathic pain is the pain that arises as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system. It could be central (posttraumatic pain, multiple sclerosis, pain due to spinal cord injury, pain related to acquired immune deficiency syndrome, AIDS) or peripheral (post-herpetic neuralgia or diabetic peripheral neuropathy). Classical analgesic drugs have failed to show good efficacy for the treatment of neuropathic pain. For that reason, antiepileptic drugs such as pregabalin have been introduced for the treatment of this pain. Over the last years, pregabalin has been used to relieve neuropathic pain due to all causes leading to its over prescription.

*Objective:* The aim of this research was to analyse the efficacy of pregabalin for the treatment of different types of neuropathic pain.

**Methodology:** Randomized placebo controlled clinical trials were analysed following systematic methodological procedure.

**Results:** In clinical trials that include patients suffering from diabetic neuropathy or post-herpetic neuralgia, pregabalin (150-600 mg) showed efficacy to relieve pain and to improve general state of the patient, mood or sleep disturbances. However, there is either low evidence for the efficacy to relieve other neuropathic pain (post-traumatic neuropathic pain, chronic lumbosacral radiculopathy, pain due to spinal cord injury) or its efficacy has not been demonstrated e.g. pain associated with human immunodeficiency virus neuropathy. On the other hand, the maximum duration time of most of the clinical trials was 12 weeks, so that the long-term efficacy for pregabalin to relieve pain is yet unknown.

**Conclusions:** Although prescribing information for pregabalin approves its use for central and peripheral pain, the efficacy for the treatment of all neuropathic pain has not been demonstrated in placebo controlled clinical trials. Furthermore, this drug is used off label for the treatment of pain related to fibromyalgia, migraine or essential tremor. Therefore, it would be interesting to carry out a systematic review of clinical trials to evaluate the efficacy of this drug for these pathologies. Thus, pregabalin (Lyrica®) was among the drugs that generated the highest pharmaceutical expenditure over the last years and its generic name can only be prescribed for the treatment of anxiety and epilepsy.

© 2016 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

## 1. Sarrera

Minaren Ikerkuntzarako Nazioarteko Erakundearen (IASP: International Association for the Study of Pain) arabera, min neuropatikoa sistema somatosensorialari eragiten diren gaixotasun baten edo lesioaren ondorioz azaltzen den minari deritzo. Orokorrean, min neuropatikoa populazioaren %8-ari eragiten dion egoera jasangaitza da (Van Hecke et al., 2014) eta sarritan kronikoa izaten da, hilabeteetan zein urteetan zehar luza daitekeena. Min kroniko neuropatikoa, zentrala (min postraumatikoa, esklerosi anitza, bizkar-muin ebakuntza osteko min neuropatikoa, migraina, GIB-ari loturiko min neuropatikoa) zein periferikoa (neuralgia postherpetikoa eta neuropatia diabetiko periferikoa) izan daiteke (Melnikova et al., 2010). Ohiko nerbio-lesio eragileen artean besteak beste, diabetesa (polineuropatia diabetiko sentsitibomotore, distal, simetriko eta mingarria), herpesa (neuralgia postherpetikoa), anputazioa (gorputz-adar mamuaren mina), trauma, iktusa, bizkar-muineko ebakuntza (ebakuntza osteko min neuropatikoa) edota GIB birusa (GIBari loturiko min neuropatikoa) ditugu (Derry et al., 2015).

Neuropatia diabetiko periferikoa, diabetesari lotutako konplikaziorik garrantzitsuena eta ohikoena da (Boulton et al., 2005), diabetesa duten %20-24-ek pairatzen dutena (Schmader, 2002). Lehenengo sintomak behatzen eta oinetan hasten dira, min sakon eta inurridura sentsazio moduan, larruzaleko sentikortasuna galdu arte. Min horren mekanismoan badirudi faktore ugarik parte hartzen dutela baina horietatik boltajearen menpeko kaltzio erretenek duten papera azpimarratu izan da, berau tratamendu farmakologikorako itu garrantzitsua bilakatuz (Tes-

faye et al., 2013). Kaltzio erretenek  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2\delta$ ,  $\beta$ -eta  $\gamma$ -azpiunitatez osatuta daude.  $\alpha 2\delta$  azpiunitatearen aktibazioak kaltzioaren sarrera txikitzen du neuronetan eta badirudi horrek neurotransmisore estimulatzaileen (glutamato eta P sustantzia) askapena txikitzen duela eragin analgesikoa sortuz (Catteral et al., 2011).

Herpes zosterraren eragilea den barizela-zoster birusaren (BZB) konplikazioetako bat neuralgia postherpetikoa da, birusak jotako nerbioetan min iraunkor, handi eta erretzailea moduan deskribatu dena eta eguneroko aktibitatea baldintza dezakeena (Engberg et al., 1995). Min neuropatiko horren intzidentzia %10-15-a da (Bowsher et al., 1994).

Min postraumatiko zentrala traumatismo bat izan duten pazienteen %8-ari eragiten dion mina da eta bizkar-muineko ebakuntza osteko mina, aldiz, pazienteen %40-ari eragiten diona (Siddall et al., 2003). Bide espinotalamikoaren disfuntzioak sintoma neuropatikoaren agerpena eragiten du. Mekanismo zehatzari dagokionez, badirudi neuronan hiperaktibitatea gertatzen dela bai sistema glutamatergikoaren jardura handitzeagatik eta baita boltajearen menpeko sodio erretenetan aldaketak gertatzeagatik zein GABA eta opioide sistema inhibitzaileen txikitzeagatik (Eide et al., 1998).

Giza Immunoeskasiaren Birusarekin erlazioan dutako (GIB) infekzioa duten pazienteek zenbait konplikazio jasan ditzakete, polineuropatia sentsitibo distala adibidez. Polineuropatia horrek bizi kalitate eta antierretrobiralaren tratamenduan eragin negatiboa du (Arasho et al., 2010) eta Hartutako Immunoeskasia (HIES) duten %30-ari eragiten die (Ferrari et al., 2006). Hori dela eta, GIB-ari loturiko neuropatia arintzeko tratamendu farmakologiko eraginkorrak

aurkitzea premiazko helburutzat jo da azken urteotan.

Oro har, min neuropatikoaren ebaluaketa klinikoa egiterako orduan, zeinu eta sintomen ezaugarriak identifikatzeko, historia kliniko eta esplorazio fisiko zorrotz eta zehatza egitea beharrezkoa da (Gilron et al., 2015). Izan ere, posible da askotan sintoma neuropatiko mingarriak izatea paziente batek pairatzen duen loezina edota bizi kalitatearen murrizketaren atzean dagoen etiologia (Schmader, 2002). Sarritan, diagnostiko egokia ez egiteagatik edota farmako ezberdinen eraginkortasun ezagatik pazienteek ez dute min neuropatikorako tratamendu egokia jasotzen (Attal et al., 2011). Izan ere, minaren tratamendurako erabiltzen diren ohiko farmako analgesikoak, AIEE eta opiazeoak alegia, sintoma neuropatikoak arintzeko ez dira oso eraginkorrak (Di Franco et al., 2010). Horregatik, min neuropatiko tratatzeko ezaugarri farmakologiko desberdinak dituzten farmakoen erabilera handitzen joan da. Farmako horien artean antiepileptikoak eta antidepressiboak daude (Finnerup et al., 2015); pregabalina eta amitriptilina farmakoak adibidez.

Pregabalina azido gamma-aminobutirikoaren (GABA) antzeko egitura duen farmako antiepileptikoa da. Farmako hau, neuronon mintzetako boltajearen menpeko kaltzio erretenaren  $\alpha\delta$  azpiunitateari lotzen zaio afinitate handiz eta horrek erretenen blokeoa eragiten du. Ondorioz, kaltzioa neurona barnera sartzea oztopatzen du eta neurotransmisoreen askapena murrizten du. Eragin hori gainera handiagoa da neurona alde aurretik estimulatuta dagoenean, adibidez, krisialdi epileptikoetan zein jatorri neuropatikoak duten estimulu mingarrietan (Van Hecke et al., 2014).

## 2. Hipotesia eta helburua

Minaren tratamendurako erabiltzen diren analgesiko konbentzionalek (AIEE eta opiazeoak) ez dute min neuropatiko arintzeko eraginkortasun handirik frogatu (Di Franco et al., 2010). Hori dela eta, min neuropatiko tratatzeko azken urteetan erabili den talde farmakologiko bat antiepileptikoena dugu eta horien artean pregabalina farmakoa. Gaur egun, pregabalina (Lyrica®) fitxa teknikoaren arabera ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es), Medikamentu eta Osasun Produktuen Agentzia Espainiarra), farmako hau epilepsia, antsietatea eta min kroniko neuropatiko zentral eta periferikoak tratatzeko indikatuta dago, baina fitxa teknikoan ez dira zehazten min neuropatiko motak. Azken urteotan, pregabalina preskripzio tasa %60 igo da, gastu handienetako bosgarren printzipio aktiboa bilakatuz. Gaur egun, edozein min neuropatiko tratatzeko erabiltzen da eta horrek gain preskripzioaren susmoa piztu du. Pregabalinak mina arintzeko duen eraginkortasuna aztertzeke saio kliniko ugari egin dira baina orain arte ez da min neuropatiko guztiak biltzen dituen saio kliniko berrikustapen sistematikorik egin.

Horregatik, lan honen helburua pregabalina farmakoak min neuropatikoak tratatzeko duen eragin-

kortasuna aztertzea izan zen. Horretarako, plazeboarekin kontrolatutako saio kliniko aleatorizatuaren azterketa egin zen prozedura metodologiko sistematikoa jarraituz.

## 3. Material eta metodoak

### 3.1. Datu baseak eta bilaketa metodoa

Saio kliniko bilaketa egiteko bost datu base erabili ziren: Pubmed, Clinical Trials, Cochrane, Tripdatabase eta Askmedline.

Pubmed-en, bilaketa MESH terminoen bidez egin zen eta bilaketarako "neuropathic pain" eta "pregabalin" terminoak erabili ziren. Iragazki moduan "Randomized Controlled Trial", "Humans" eta "English" erabili ziren. Ez ziren ez artikuluen urtea ezta pazienteen ezaugarrikerik ere mugatu (ikus 1.taula).

Clinical Trials-en gako-hitzak "pregabalin", "neuralgia", "neuropathic pain" eta "neuropathy" izan ziren eta erabilitako iragazkiak hurrengoak: ikerketak emaitzak argitaratuta edukitzea, artikuluek emaitzak izatea eta I-IV faseak barneratzea (ikus 1.taula).

Cochrane-n erabilitako gako-hitzak pregabalin, "neuralgia", "neuropathic pain" eta "neuropathy" izan ziren eta iragazki moduan "English" eta "Randomized Controlled Trial" erabili genituen (ikus 1. taula).

Tripdatabasen eta Askmedlinen, PIKO (population/intervention/comparator/outcome) bilaketa erabili zen zuzenean. Neuralgia/neuropathic pain/neuropathy (population), pregabalin (intervention), placebo (comparator) eta pain or pain relief (outcome) erabili ziren (ikus 1.taula).

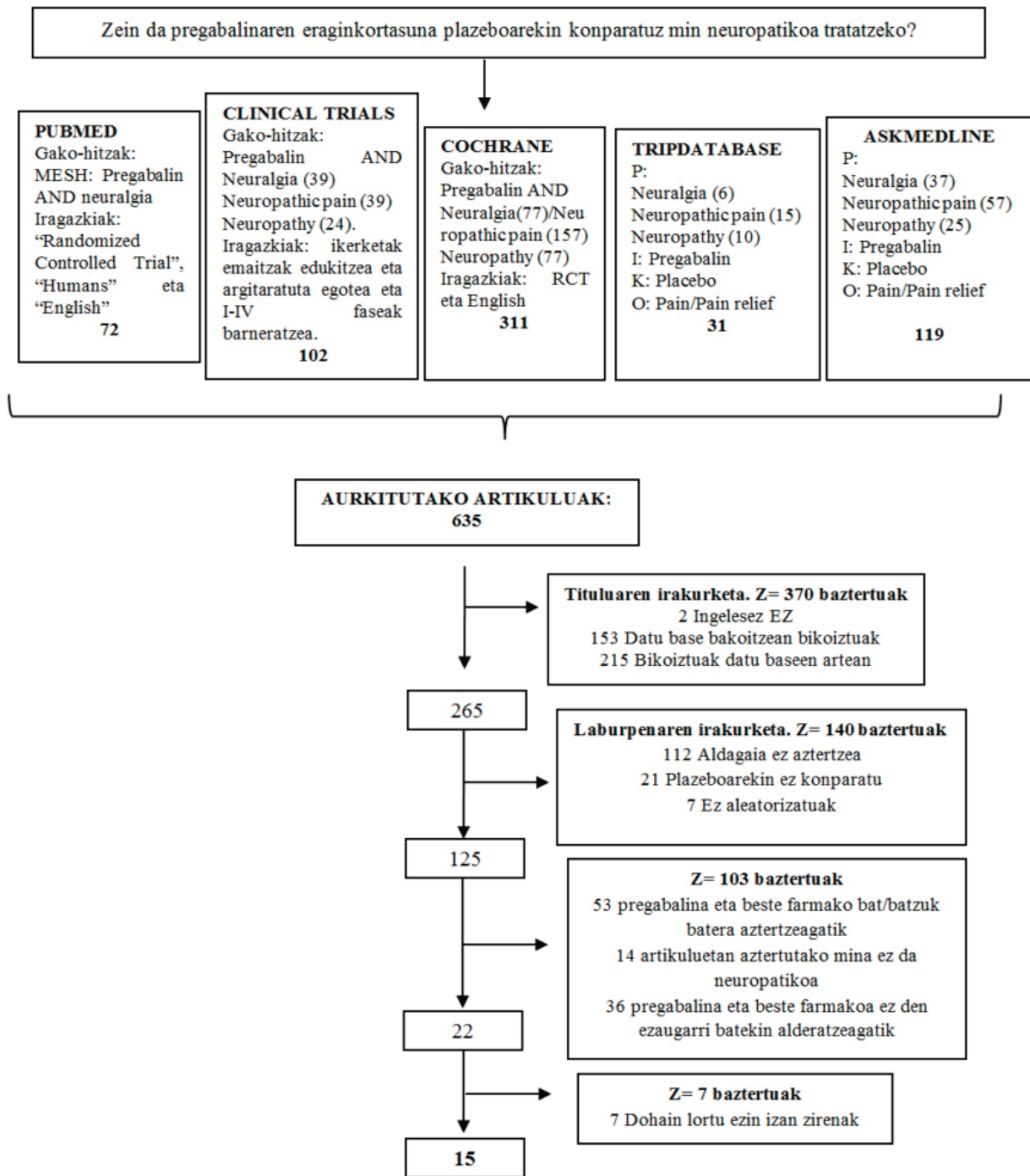
### 3.2. Artikuluak aukeratzeko eta baztertzeko irizpideak

Pregabalinak mina arintzeko duen eraginkortasuna aztertzen zuten saio kliniko aleatorizatuak aukeratu ziren. Saiotan minaren arintzea neurtzeko erabilitako metodoak, eskalak zein prozedurak zehaztu gabe. Azpimarratu behar da, iraupen desberdineko tratamenduak aztertzen zituzten ikerketak sartu zirela eta mota ezberdineko neuropatia zentral zein periferikoak ere, hala nola, neuropatia diabetiko periferiko, neuralgia postherpetikoa, GIB-ari loturiko neuralgia, bizkar muin estenosiagatik edo disko herniagatik gertatzen zen min neuropatiko kronikoa eta min neuropatiko periferiko post-traumatikoa. Kontrol taldeetat plazebo erabiltzen zuten ikerketak bakarrik aukeratu ziren eta ingelesez idatzita zeudenak. Beraz, pregabalina plazeboarekin alderatzen ez zuten artikuluko zientifikoak baztertu ziren, animalietan egindakoak, ingelesez ez zeudenak, zorizko hautaketarik ez zutenak eta plazeboaren orde farmako aktibo bat kontrolatzat zutenak.

### 3.3. Artikuluen kalitatea baloratzeko metodologia

Saio kliniko kalitate metodologikoa neurtzeko munduan gehien erabiltzen den JADAD eskala edo Oxford eskala erabili zen (Jadad et al., 1996). Eskala honek sesgoekin erlazionatutako alderdi desberdinak hartzen ditu kontuan: ausazkotasuna, itsutzeko modua, saioan

**I.Taula.**  
**Datu base bakoitzean erabilitako bilaketa estrategia eta artikuluen bazterketa prozesua adierazten duen fluxugrama**



zehar galtzen diren pazienteak aipatzea. Galdetegi arina, erraza eta balioztatua da. Funtsean hurrengo bost galdereri erantzutean datza:

1. Ikerketa aleatorizatu da?
2. Aleatorizazio-metodoa deskribatzen da eta berau egokia da?
3. Itsu bikoitzeko ikerketa da?
4. Itsutze-metodoak erabiltzen dira eta horiek egokiak dira?
5. Ikerketan zehar gertatutako galerak eta atzera egi-

teak deskribatzen dira?

Jadad eskalak saio klinikoak 0-5 puntuazio artean sailkatzen ditu: ateratako puntuazioa  $\geq 3$  bada saioak kalitate altua duela ondorioztatzen da eta  $< 3$  bada kalitate txikika izango da.

#### 4. Emaitzak

##### 4.1. Bilaketa

Ikus I.taula.

#### 4.2. Artikuluaren piko analisisia

Berrikustapenerako guztira 15 saio kliniko aukeratu

ziren (behekaldean azaltzen direnak) eta artikulu bakoitzaren ezaugarriak PIKO taula batean bildu ziren (ikus II. taula).

#### II.Taula.

#### Berrikustapen sistematikorako aukeratutako artikuluaren ezaugarriak: PIKO taula

	Populazioa	Interbentzioa	Kontrola	Emaitzak
(1) Jensen et al. 2012	N= 274 Min mota: neuropatia diabetiko periferikoa, neuralgia postherpetikoa, neuropatia idiopatikoa, neuropatia sentensoriala eta zirkulazio txikiaren neuropatia. Adina ≥18 urte 54.5% gizon eta 45.5% emakume.	Pregabalina: 50-200 mg/egun (12 egun). 9 egunez, mantenimendu fasean sartu ziren eta ausaz banatu ziren plazebo edo pregabalina tratamendua jasotzeko. Iraupen totala: 40 egun	Plazebo 19 egun	-Aldagai nagusia: PQAS
(2) Satoh et al. 2011	N=317 Neuropatia diabetiko periferikoa. ≥18 urte. Gizon eta emakume japoniarrak	Pregabalina 300 mg/egun (n=136) eta 600 mg/egun (n=45). Faseak: - 1 aste: fase basala (75 mg/egunean bi aldiz). -12 aste: tratamendu fasea (Pregabalina 300 mg/egun, 600mg/egun edo plazebo). - 1 aste: balioeste fasea. Iraupen osoa: 14 aste	Plazebo 13 egun n=136	-Aldagai nagusia: LOCF -Bigarren mailakoak: SF-MPQ VAS, MOSS SF36, PGIC/CGIC.
(3) Baron et al. 2010	N= 217 Bizkarmuin estenosiari edo disko herniariatik min neuropatia kroniko lunbarra (Erradikulopatia lunbosakro kronikoa). Batezbesteko adina: 53 urte . 50% emakume/gizon	- 4-18 egun: screening - 4-10 egun: Auresartze fasea - 28 egun: Pregabalina 150-600 mg/egun (itsu bakarra) - 35 egun: Pregabalina eta plazebo (itsu bikoitza) - 7 egun: gutxitze fasea Iraupen osoa: 14 aste ----- N=110 (N=98 bukatu). Pregabalina 446 mg/egun eta 600 mg/egun 28 egunez	- 4-18 egun: screening - 4-10 egun: Auresartze fasea - 28 egun: Pregabalina 150-600 mg/egun (itsu bakarra) - 35 egun: Pregabalina eta plazebo (itsu bikoitza) - 7 egun: gutxitze fasea Iraupen osoa: 14 aste ----- N=107 (N=89 bukatu). Plazebo 410 mg/egun eta 300 mg/egun 42 egunez	-Aldagai nagusia: LOR - Bigarren mailakoak: DPRS, DSIS, HADS, PGIC/CGIC, MOSS, PTSS.

	Populazioa	Interbentzioa	Kontrola	Emaitzak
(4) Van Seventer et al. 2010	N= 254 Min neuropatiko periferiko post-traumatikoa. Minaren iraupena≥3 hilabete. Adina: 18-80 urte. 60.6% emakume pregabalina eta 40.9% emakume plazeboa. VAS eskala≥40 mm	Pregabalina 150-600 mg/egun 8 aste (N=127) 150 mg/egun 1. aste. N=38(%30.2) 300 mg/egun 2. astean. N=58(%46.0) 600 mg/egun gainontzekoetan N=30(%23.8) Iraupen osoa: 8 aste	N=127 Plazeboa Hasieran, itsu bakarreko plazebo tratamendua 2 astetan zehar. 150 mg/egun : N=13 (10.3%). 300 mg/egun: N=18 (14.3%) 600 mg/egun: N= 95 (75.4%)	-Aldagai nagusia: NRS -Bigarren mailakoak: MOSS, HADS, MMRM, PGIC/CGIC, mBPI. Eskalen neurketak 1,2,3,4,5, eta 8. asteetan egin ziren.
(5) Vranken et al. 2008	N= 40 Entzefalo edo bizkar-muin interbentzioagatik min neuropatiko zentrala Minaren iraupena≥6 hilabete Adina≥18 urte	Pregabalina: N=20 Erreferentzia fasea: aste bat 150 mg/egun aste batez 300 mg/egun aste batez 600 mg/egun aste batez Iraupen osoa: 4 aste	N=20 Plazeboa 4 astez Erreferentzia 1 aste eta ondoren 150, 300 edo 600 mg/egun, 1 aste.	-Aldagai nagusia: VAS -Bigarren mailakoak:QOL (PDI eta EQ5D)
(6) Tölle et al. 2008	N= 396 Neuropatia diabetikoa Adina≥18 urte DM I/II (≥ 1 urte) HbA1c≤11%, Sintoma neuropatikoak≥1 urte VAS eskala≥40 mm.	Pregabalina: N=99 150 mg/egun 7 egun N=99 300 mg/egun 7 egun (Cl>60 ml/min) N=101 600 mg/egun 7 egun(Cl>30<60 ml/min) Iraupen osoa: 12 aste	Plazeboa: N=96 → 85 sartu. 150 mg/egun 7 egun 300 mg/egun 7 egun 600 mg/egun 7 egun	-Aldagai nagusia: NRS -Bigarren mailakoak: PRSIS, PGIC/CGIC, EQ-5D.
(7) Simpson et al. 2014	N=377 GIB-ek eragindakoa Minaren iraupena≥3 hilabete 76% arraza beltzekoak 63% emakumeak Adina≥18 urte ( batezbeste 41 urte) VAS eskala≥40 mm	Pregabalina N=183 (hasi), 127 (bukatu) 4 aste: 75 mg-ko (150 mg/egun) dosiarekin hasita, aste bakoitzeko 75 mg (150 mg/egun) igoz, dosi maximoa 300 mg (600 mg/egun) izanez 4.astean. Hurrengo 4 asteak: mantentzen fasea. Iraupen osoa: 17 aste.	Plazeboa N=194 N=131 bukatu	-Aldagai nagusia: mBOCF -Bigarren mailakoak: PGIC/CGIC, MOSS, LOCF, HADS.

	Populazioa	Interbentzioa	Kontrola	Emaitzak
(8) Gilron et al. 2011	N=256 Neuropatia diabetiko periferikoa eta neuralgia postherpetikoa. Sintomak ≥6 hilabete. Emakumeak eta gizonak Adina ≥18 urte	1. Pregabalina (itsu bakarra) -4 aste -N= 256. N=167 %30 < min arintzea 2. Pregabalina N=80 (itsu bikoitza) -150 mg/egun (75 mg-ko bi dosi) 1 aste -300 mg/egun 1 aste -600 mg/egun 1 aste Iraupen osoa: 9 aste	N= 77 Plazeboa 5 astez	-Aldagai nagusia: LOCF -Bigarren mailakoak: VAS, DSIS, mBPI, PGIC/CGIC HADS, PTSS, EQ-5D.
(9) Sabatowski et al. 2004	N= 238 Neuralgia postherpetikoa Emakumeak eta gizonak Adina ≥18 urte VAS eskala ≥40 mm	N=81 : pregabalina 150 mg/egun (50 mg/egun 3 dositan). N=76 : pregabalina 300 mg/egun (100 mg/egun 3 dositan). Astebete balorazioa eta hurrengo 7 asteak zuzenketa. Iraupen osoa: 8 aste	N= 81 Plazeboa	-Aldagai nagusia: SFMPQ-eko VAS -Bigarren mailakoak: DSIS, PGIC, SF36, HRQoL.
(10) Richter et al 2005	N=246 Neuropatia diabetikoa (polineuropatia sensitibomotore simetriko distal mingarria). DMI/II. Adina ≥18 urte HbA1c ≤%11 VAS eskala ≥40 mm	N=79: Pregabalina 150 mg/egun N= 82: Pregabalina 600 mg/egun Pregabalina: 25 mg-tik 100 mg-ra edo 100 mg-tik 600 mg-ra. 2 kapsula 3 dosi/eguneko. Iraupen osoa: 6 aste (2 asteko balorazio fasea eta 4 asteko zuzenketa fasea)	N= 85 Plazeboa	-Aldagai nagusia: NRS -Bigarren mailakoak: SF-MPQ-ko VAS, PGIC/CGIC, POMS.
(11) Stacey et al. 2008	N=269 Neuralgia postherpetikoa. Emakume eta gizonak Adina ≥18 urte VAS eskala ≥40 mm.	N=91. Dosi moldakorren fasea. Pregabalina 150-600 mg/egun 10 egun: 206.1 mg (batezbestekoa) 2 aste: 396.1 mg N= 88: dosi zuzenketa fasea Pregabalina 300 mg/egun 10 egun: 293.6 mg (batezbestekoa) 2 aste: 295.4 mg Iraupen osoa: 4 aste	N= 90 Plazeboa	-Aldagai nagusia: NRS -Bigarren mailakoak: SF-MPQ-eko VAS, PGIC.
(12) Rosentock et al. 2004	N=146 Neuropatia diabetikoa DM1/2 (%87) Emakume(%44) eta gizonak (%56), Adina=18-65 urte VAS eskala ≥40 mm.	N=76 1 aste: erreferentzia fasea 8 aste: zuzenketa fasea edo itsu bikoitza. Pregabalina 300 mg/egun 3 dositan. N=76 → 65 bukatu Iraupen osoa: 9 aste	N= 70 Plazeboa (Laktosa USP)	-Aldagai nagusia: NRS -Bigarren mailakoak: SF-MPQ-eko VAS, DSIS, PGIC/CGIC, SF36, POMS.



	Populazioa	Interbentzioa	Kontrola	Emaitzak
(13) Parsons et al. 2013	<p>N= 356 Bizkarmuin ebakuntzari loturiko min neuropatiko zentrala Adina≥18 urte (batezbestekoa: 47 urte). %81.5 emakume, %61.2 arraza zurikoak. Siddall et al.: 12 aste (n=136) Cardenas et al.: 16 aste (n=211) %90 baino gehiagok beste medikamentu bat batera hartu dute.</p>	<p>Pregabalina N=182 Siddall et al.: -Pregabalina 150 mg/egun 3 aste. -Pregabalina 150, 300 edo 600 mg/egun 9 aste. Cardenas et al.: -Pregabalina 150 mg/egun 4 astez. -Pregabalina 150, 300, 450 edo 600 mg/egun 12 astez. Bietan dosi maximoa 600 mg/egun izan da. Iraupen osoa: 12-16 aste</p>	<p>N=174 Plazeboa Siddall et al.: 12 aste Cardenas et al.: 16 aste</p>	<p>-Siddall et al.: Aldagai nagusia LOCF -Cardenas et al.: Aldagai nagusia DAAC -Bigarren mailakoak: PGIC</p>
(14) Guan et al. 2011	<p>N=309 Neuropatia diabetiko periferikoa. Neuralgia postherpetikoa (3 hilabetez). Adina=18-75 urte Gizon eta emakume txinatarrak. DMI/II, HbA1c ≤ 11% VAS eskala≥40 mm.</p>	<p>N=207 Aste 1: behaketa fasea 8 aste: itsu bikuna. -Pregabalina 75 mg/eguneko, 150 mg/egunera igoz dosi maximoa 600 mg/egun izanez. Igoera (4.aste-tik aurrera) pazientearen DPRS-ko %30 baino gehiagoko min arintzearen arabera izan da. Iraupen osoa: 9 aste</p>	<p>N=102 Plazeboa</p>	<p>-Aldagai nagusia: DPRS -Bigarren mailakoak:SF-MPQ-eko VAS, DSIS, PGIC/CGIC.</p>
(15) Van Seventer et al. 2006	<p>N= 370 Neuralgia postherpetikoa Adina≥18 urte Minaren iraupena &gt; 3 hilabete VAS eskala≥40 mm</p>	<p>N=87:pregabalina 150 mg/egun N=98:pregabalina 300 mg/egun N=90:pregabalina 600 mg/egun 1 aste: erreferentzia puntua 13 aste: 1 aste ebaluaketa eta 12 aste dosi fasea. 1 aste : jarraipen fasea Iraupen osoa: 15 aste</p>	<p>N=93 Plazeboa</p>	<p>-Aldagai nagusia: NRS -Bigarren mailakoak:DSIS PGIC</p>

Artikulu bakoitzean parte hartu duten pazienteen ezaugarriak (P), jaso duten tratamenduaren ezaugarriak (farmako mota, dosia, iraupena...) (I), konparaketarako erabili den plazeboaren edo farmako aktiboaren ezaugarriak (K) eta aztertu diren aldagaiak (O).

BBOCF: Baseline Observation Carried Forward. Basalaren aurreranzko behaketa; DAAC: Duration Adjusted Average Change. Iraupenaren aldaketaren batezbestekoa; DPRS: Daily Pain Rating Scale scores. Eguneroko mina neurtzeko eskala; DSIS: Daily Sleep Interference Scale. Eguneroko lo interferentzia eskala; EQ-5D: EuroQol Health State Profile. EuroQol osasun profil eskala; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. Ospitaleko antsietate eta depresio eskala; HRQOL: Health-Related Quality of Life. Osasunarekin erla-

zionatutako bizi kalitatea; LOCF: Last Observation Carried Forward. Minaren azkenengo behaketa. Least mean pain scores. Minaren batezbestekoaren emaitza; LOR: Loss of therapeutic response. Erantzun terapeutikoaren galera; LRPMQ: Lumbosacral radiculopathy pain management questionnaire. Erradikulopatia lumbosakroaren minaren maneirako galdetegia; mBOCF: pain scores from baseline study. Basalarekiko minaren emaitza.; mBPI: modified Brief Pain Inventory. Min inbentario labur moldatua; MMRM: Mixed Model Repeated Measures. Neurketa errepikatuen eredu mistoa; MOSS: Medical Outcomes Study-Sleep Scale. Lo eskala-ikerketaren emaitza medikoak; NRS: Numerical Rating Scale. Zenbakizko minaren puntuaketa eskala; PGIC/CGIC: Patient/Clinical Global Impression of Change. Klinika eta pazientearen aldaketaren iritzi orokorra; POMS: Profile of Mood States. Aldarte-egoeraren profila; PRSIS: Pain Related Sleep Interference Scale. Minari loturiko lo interferentzia neurtzeko eskala; PTSS: Pain Treatment Satisfaction Scale. Minaren tratamenduaren asetze eskala; PQAS: Pain Quality Assessment Scale. Min kalitatearen ebaluazio eskala; SF36: 36-item Short Form Health Survey Scale. 36-puntuko Osasun Inkesta laburra; SF-MPQ VAS: McGill Pain Questionnaire Visual Analogic Scale. McGillen minaren ikus-galdetegi analogikoa; QOL: Health status (Pain Disability Index PDI and EQ5D). Bizi kalitatearen eta osasun egoeraren eskalak.

#### 4.3. artikuluen kalitatearen balorazioa: Jadad eskala

Ikerketen kalitate metodologikoaren balorazioa egin on-

doren esan genezake 15 artikulua (guztiak) onargariak zirela. Lau artikuluk, 4-ko puntuazioa atera zuten eta gainontzekoek, aldiz, 5 (ikus III. taula).

III. Taula.  
Artikuluen kalitatearen balorazio taula JADAD metodoa erabiliz

	Aleatorizatua da?	Aleatorizazio-metodoa?	Itsu bikoitze-koa?	Itsutze-metodoak?	Galerak?	Puntuazioa
1	Bai	Bai	Bai	Ez	Bai	4/5
2	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5/5
3	Bai	Bai	Bai	Ez	Bai	4/5
4	Bai	Bai	Bai	Ez	Bai	4/5
5	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5/5
6	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5/5
7	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5/5
8	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5/5
9	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5/5
10	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5/5
11	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5/5
12	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5/5
13	Bai	Bai	Bai	Bai	Ez	4/5
14	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5/5
15	Bai	Bai	Bai	Bai	Bai	5/5

#### 4.4. Pregabalinaren eraginkortasuna min neuropatiko tratatzeko: artikuluen emaitzak

Jensen et al-ek, min neuropatiko periferiko (neuropatia diabetiko periferikoa, neuralgia postherpetikoa, neuropatia idiopatikoa sentsoriala eta zuntz txikietako neuropatia) larria zuten 274 paziente hartu zituzten eta itsu bikoitzekoa eta aleatorizatua zen ikerketa burutu zuten. Horietatik 140, ebaluazio fasean, pregabalina jaso zuten, hasieran 50 mg/egun eta hiru egunez behin 50 mg/egun igoz 200 mg/egun-era heldu arte. Ebaluazio fasea 12 egunetan zehar burutu zen. Ondoren, 9 egunez, 104 partaide, mantenimendu fasean sartu ziren aleatorizatuak izateko eta plazebo edota pregabalina tratamendua jasotzeko beste 19 egunez. Min kalitatearen ebaluazio eskala (PQAS) erabili zen aldagai nagusi moduan minaren arintzea neurtzeko. Pregabalina mina arintzeko eraginkorra izan zen plazeboarekin konparatuta ( $P < 0.005$ ).

Satoh et al-ek, diabetesari loturiko polineuropatia sentsitibomotore, distal, simetriko eta mingarria zuten Japoniako pazienteetan 14 asteko ikerketa itsu bikoitz eta aleatorizatua burutu zuten. 317 paziente ausaz banatu ziren plazebo eta pregabalina 300 mg/egun ( $n=136$ ) edo 600 mg/egun ( $n=45$ ) dositan hartzeko. Oro har, minaren arintzean, pregabalina eraginkorra izan zen 300 mg/egun zein 600 mg/egun dositan hartuta plazeboarekin konparatuz neurtu zen aldagai nagusian, hau da, minaren azkenengo behaketa (LOCF) ( $P < 0.05$ ). Gainera, pregabalina eraginkorra izan zen plazeboarekin konparatuta bi dosietan, bai minaren ikus-galdetegi analogikoan (SF-MPQ VAS eskala) ( $P < 0.05$ ) eta baita minari loturiko lo arazoak arintzeko ere (MOSS) ( $P < 0.01$ ). Pregabalina 600 mg/egun dositan, bigarren mailako aldagaian, hots, klinika eta pazientearen aldaketaren iritzi orokorraren (PGIC/CIGC) zein 36-puntuko osasun inkesta laburrean (SF36 eskala) ere eraginkorra izan zen ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.05$  eta  $P < 0.01$ , hurrenez hurren). Minaren arintzea, lehenengo astean bertan ikusi zen eta bukaera arte mantendu zen.

Baron et al-ek, bizkarmuin estenosiagatik edo disko herniagatik min neuropatiko kroniko lunbarra (erradikulopatia lunbosakro kronikoa) zuten 217 paziente hartu eta itsu bikoitzeko eta aleatorizatutako ikerketa burutu zuten. Bost fasetan egin zuten: behaketa (4-18 egun), auresartze fasea (4-10 egun), itsu bakarra (28 egun), itsu bikoitza (35 egun) eta gutxitze fasea (7 egun). Itsu bikoitzeko fasean pazienteak pregabalina ( $n=110$ ) eta plazebo ( $n=107$ ) taldeetan ausaz banatu ziren. Aldagai nagusiari dagokionez, hau da, erantzun terapeutikoren galerari dagokionez (LOR), pregabalina eta plazebo taldeen artean ez zen ezberdintasunik ikusi. Bigarren mailako aldagaiei erreparatuz, ordea, ospitaleko antsietate eta depresio eskalan (HADS) zein MOSS eskalan ere, pregabalina eta plazebo taldearen artean ezberdintasun esanguratsua ikusi ziren ( $P < 0.05$ ). Itsu bikoitzeko fasean, PGIC, minaren tratamenduaren asetze eskalan (PTSS) eta eguneroko lo interferentzia eskalan (DSIS), aldiz, hobekuntza eskasa ikusi zen (ikus 4. taula).

Van Seventer et al-ek, 254 paziente hartuta, ikerketa aleatorizatua eta itsu bikoitzekoa burutu zuten, min neuropatiko periferiko post-traumatikoa pregabalinak

zuen eraginkortasuna ikusteko. Pazienteak ausaz banatu ziren pregabalina 150, 300 edo 600 mg/egun ( $n=127$ ) eta plazebo ( $n=127$ ) jasotzeko 8 astez. Pregabalina plazeboarekin konparatuz eraginkorra izan zen min neuropatiko periferikoa arintzeko neurtu zen aldagai nagusian, hau da, zenbakizko puntuaketa eskalan (NRS eskala). Bigarren mailako aldagaiei dagokionez, hala nola, neurketa errepikatuen eredu mistoan (MMRM) zein min inbentario labur moldatuan (mBPI), konparaketak 3. astean eta 5. astetik 8. astera egin ziren eta pregabalina/plazebo taldeen arteko ezberdintasuna esanguratsua izan zen ( $P < 0.05$ ). HADS-ean ere pregabalina eta plazeboaren artean ezberdintasun esanguratsua ikusi zen ( $P < 0.05$ ). Minak eragindako lo arazoaren aste-roko analisiari (MOSS) dagokionez, pregabalina taldekoek hobekuntza izan zuten lo eskalarekiko plazeboarekin konparatuta ( $P < 0.05$ ) eta baita PGIC-ari dagokionean ere ( $P < 0.005$ ) (ikus IV. taula).






Vranken et al-ek, entzefalo edo bizkarmuin interbentzioagatik min neuropatiko zentrala zuten 40 partaide batu zituzten eta itsu bikoitzeko eta aleatorizatutako ikerketa egin zuten. Aldagai nagusizat VAS erabili zuten eta bigarren mailako aldagaia gisa bizi kalitate eta osasun egoera eskalak (PDI, EQ-5D, SF36). 20 pazienteek pregabalina 150, 300 edo 600 mg/eguneko dositan jaso zuten eta beste 20 pazienteek plazebo. Horrela, 150 mg/eguneko dosiarekin hasita mina arintzen ez bazen, dosiaren igoera proposatzen zen. Pregabalina VAS ( $P < 0.01$ ) eskalan eraginkorra izan zen eta baita PDI, EQ-5D eta SF36 eskaletan ere ( $P < 0.01$ ).

Tölle et al-ek, diabetesari loturiko neuropatia zuten 396 paziente hartu zituzten. Horiek, DMI edo II, sintoma neuropatikoak, HbA1c  $\geq 11$  eta SF-MPQ galdetegiko VAS eskalan 40 mm baino gehiago eduki behar zuten. 12 asteko itsu bikoitzeko eta aleatorizatutako ikerketa egin zuten. Pazienteek, pregabalina dosi bakoitza (150, 300 edo 600 mg/egun) 7 egunez jaso zuten. Eguneroko min eskala NRS bidez neurtua, minari loturiko lo interferentzia eskalak (PRISIS), klinika eta pazientearen aldaketen iritzi orokorra (PGIC and CGIC) eta osasun profil eskala (EQ-5D) ebaluatu ziren. Pregabalinak NRS eta PRISIS eskaletan hobekuntza nabarmena eragin zuen plazeboarekin konparatuz. Pregabalinaren 600 mg/egun dosia eraginkorra izan zen PGIC ( $P < 0.05$ ) eta CGIC ( $P < 0.01$ ) eskaletan ere. Pregabalinaren 3 dosiek plazeboarekin konparatuta, EQ-5D eskalan ere emaitza onak lortu zituzten ( $P < 0.05$ ).

Simpson et al-ek, 377 paziente elkartu zituzten itsu bikoitzeko eta aleatorizatua zen ikerketa burutzeko. Pazienteek, GIB infekzioari loturiko min sentsitibo, distal eta neuropatiko zuten. Guzтира, 17 aste iraun zuen ikerketa izan zen, plazeboarekin kontrolatutakoa. Pregabalina 75 mg-ko (150 mg/egun) dosiarekin hasita, aste bakoitzeko 75 mg (150 mg/egun) igo zen dosia, dosi maximoa 300 mg (600 mg/egun) izatera heldu arte. GIB-ari lotutako min neuropatikorako pregabalinaren eraginkortasuna ez da estatistikoki esanguratsua izan plazeboarekin konparatuz basalarekiko minaren emaitzaren (mBOCF) neurketan. Bigarren mailako aldagaiei (PCIG eta CGIC) dagokionez, pregabalina plazebo baino

## IV.Taula.

## Min neuropatiko mota, saio klinikoetan neurtutako aldagaiak eta aldagai horietan pregabalina duen eragina adierazten duen taula

MIN MOTA	ALDAGAI NAGUSIA	2. MAILAKO ALDAGAIA	EMAITZAK
 <b>Neuralgia postherpetikoa eta neuropatia diabetikoa</b>	SF-MPQ-ko VAS LOCF NRS ✓	HADS ✓	Rosenstock et al., 2004; Sabatowski et al., 2004; Richter et al., 2005; Van Seventer et al., 2006; Stacey et al., 2008; Tölle et al., 2008; Satoh et al., 2011; Gilron et al., 2011; Guan et al., 2011. Pregabalina vs plazebo aldagai nagusian eta bigarren mailako aldagai guztietan (P<0.05)
 <b>Min neuropatiko post-traumatikoa</b>	NRS ✓	MOSS PGIC HADS ✓	Van Seventer et al., 2010 Pregabalina vs plazebo aldagai nagusian eta bigarren mailako aldagai guztietan (P<0.05)
 <b>Erradikulopatia lumbosakro kronikoa</b>	LOR ✗	HADS ✓ MOSS PGIC PTSS ✗ DSIS	Baron et al., 2010 Pregabalina vs. plazebo LOR aldagai nagusian eta PGIC, PTSS eta DSIS aldagaian desberdintasun esanguratsurik ez. Aldiz, bigarren mailako MOSS eta HADS aldagaian bai (P<0.05).
 <b>Bizkar muin ebakuntzari loturiko min neuropatikoa</b>	VAS BOCF ✓ DAAC	PGIC PDI eta EQ-5D ✓	Vranken et al., 2008; Parsons et al., 2013 Pregabalina vs plazebo aldagai nagusietan zein bigarren mailakoetan (P<0.05)
 <b>GIB-ari loturiko min neuropatikoa</b>	mBOCF ✗	HADS MOSS PGIC/CGIC LOCF ✗	Simpson et al., 2014 Pregabalina vs plazebo aldagai nagusian eta bigarren mailakoetan ere desberdintasun esanguratsurik ez.

hobea izan zen baina desberdintasun hori ez zen estatistikoki esanguratsua izan. LOCF (LS mean pain scores) eskalari dagokionez, aldiz, ez zen ezberdintasun estatistikorik atzeman pregabalina eta plazeboaren artean ez lo emaitzetan (MOSS) ezta HADS-ean ere (ikus 4. taula).

Gilron et al-ek, neuropatia diabetiko periferikoa eta neuralgia postherpetikoa zuten 256 paziente hartu zituzten itsu bikoitzeko ikerketa aleatorizatu burutzeko, guztira 9 aste iraun zuena. Pazienteak pregabalina (n=80) eta plazebo (n=77) taldeetan ausaz banatu ziren. LOCF eskalan pregabalina eta plazeboaren arteko desberdintasuna tratamenduaren 5. astean nabaritu zen (P<0.01). Bigarren mailako aldagaiei dagokienez, minaren hobekuntza estatistiko esanguratsua ikusi zen pregabalina jaso zuten pazienteetan plazeboarekin konparatuz bai VAS eskalan (P<0.01) eta baita HADS (P<0.005), minaren tratamenduaren asetze eskalan (PTSS) (P<0.05) zein PGIC (P<0.05) eskaletan ere. Aldiz, EQ-5D eta mBPI eskaletan pregabalina ez zen eraginkorra izan (P<0.01).

Sabatowski et al-ek, neuralgia postherpetikoa zuten 238 pazienteetan itsu bikoitzeko eta aleatorizatu zen 8 asteko ikerketa burutu zuten. Pazienteak ausaz hiru taldeetan banatu ziren: pregabalina 150 mg/egun (n=81), pregabalina 300 mg/egun (n=76) eta plazebo (n=81). Entsegu amaieran, VAS eskala nagusiari begiratu, pregabalina 150 mg/egun eta 300 mg/egun-eko jaso zuten pazienteen taldean minaren arintzea ikusi zen plazeboarekin konparatuz (P<0.005). Bigarren mailako aldagaiei dagokienez, pregabalina eguneroko lo interferentzia eskalan (DSIS) hobekuntza esanguratsua eragin zuen plazeboarekin konparatuz, bai 150

mg/egun dosian (P<0.0005) eta baita 300 mg/egun dosian (P<0.0001) ere. PGIC eskalan ere, pregabalina (150 mg/egun eta 300 mg/egun) plazebo bano eraginkorragoa izan zen (P<0.05). Pregabalinak, 150 eta 300 mg/egun dositan, osasun bizi-kalitatearen SF36 eskalan hobekuntza eraginkorra eragin zuen.

Richter et al-ek, DM I eta II eta polineuropatia sensitibomotore simetrikoko distal mingarria zuten 246 paziente hartu zituzten. Horietatik 246 hiru taldeetan aleatorizatu ziren: pregabalina 150 mg/egun (n=79), 600 mg/egun (n=82) eta plazebo (n=85). 6 aste iraun zuen saioak (2 asteko balorazio fasea + 4 asteko zuzenketa fasea). Pregabalina 25 mg-tik 100 mg-ra edo 100 mg-tik 600 mg-ra igotzen joan ziren. Pregabalina 600 mg/egun dosian ez zuen aldagai nagusia (zenbarkizko mina arintzearen puntuaketa eskala, NRS) era esanguratsuan aldatu plazeboarekin konparatuta. Bigarren astetik aurrera, aldiz, pregabalinak (600 mg/egun) minaren jaitsiera esanguratsua eragin zuen plazeboarekin konparatuz SF-MPQ-ko VAS eskalarekin neurtuta (P<0.01 vs. plazebo). Pregabalina (600 mg/egun) hartu zuten pazienteek gainera lo alterazio gutxiago izan zituzten plazebo hartzen zuten pazienteekin konparatuz. Hau da, saioan neurtu ziren bigarren mailako aldagaian, PGIC/CGIC eskaletan adibidez, pregabalinak aldaketa esanguratsua eragin zuen (P<0.005). Aldiz, 150 mg/eguneko dosia hartu zutenetan pregabalina ez zen eraginkorra izan aldarte-egoera aldatzeko (POMS-arekin neurtuta).

Stacey et al-ek, neuralgia postherpetikoa zuten 269 paziente hartu eta ikerketa aleatorizatu eta itsu bikuneko burutu zuten. Saioak 4 aste iraun zuen eta ausaz pa-

zientek hiru taldetan banatu ziren: pregabalina 150-600 mg/egun, 300 mg/egun eta plazeboa. Pregabalina eraginkorra izan zen minaren arintzean (zenbakizko mina arintzearen puntuaketa eskalarekin, NRS-arekin, neurtuta) ( $P<0.0001$ ) emandako dosi guztietan. Neurtutako bigarren mailako aldagaietan ere, hau da, SF-MPQ-ko VAS eskalan ( $P<0.0005$ ) zein PGIC ( $P<0.0001$ ) ere ezberdintasun esanguratsua egon zen pregabalina eta plazebo taldeen artean. Izan ere, pregabalinak mina arindu zuen eta pazienteen egoera orokorra ere hobetu zuen.

Rosenstock et al-ek, diabetesari loturiko min neuropatiko periferikoa zuten 146 paziente hartu eta itsu bikuneko eta aleatorizatuak zen ikerketa burutu zuten. Pazienteek SF-MPQ galdetegiko VAS eskalan 40 mmko emaitza izan behar zuten. 8 astez, plazeboa ( $n=70$ ) edo pregabalina 300 mg/egun ( $n=76$ ) hartzeko pazienteak ausaz banatu ziren. Pregabalina 300 mg/eguneko dosian minaren arintzea eragin zuen. Izan ere, aldagai nagusian, hots, zenbakizko minaren puntuaketa eskalan (NRS) plazeboak baino puntuaketa txikiagoa lortu zuen ( $P=0,0001$ ). Horretaz gain, neurtutako bigarren mailako aldagaietan ere, hau da, VAS eskalan ( $P<0.0001$ ), eguneroko lo-interferentzi eskalan (DSIS) ( $P<0.005$ ) eta PGIC/CGIC ( $P<0.0001$ ), SF36 ( $P<0.05$ ) eta POMS ( $P<0.05$ ) eskaletan ere plazeboa baino hobea izan zen.

Parsons et al-ek, plazeboarekin kontrolatutako, itsu bikuneko eta aleatorizatuak ziren bi ikerketa elkartu zituzten. Bizkar-muin ebakuntzari loturiko min neuropatiko zentrala zuten 356 paziente hartu zituzten eta pregabalina ( $n=182$ ) eta plazebo ( $n=174$ ) taldetan ausaz banatu zituzten. Hasieran, pazienteek pregabalina 150 mg/eguneko dosia jaso zuten 3-4 astez (bi ikerketetan). Ostein, Siddall et al-en kasuan pazienteek 9 astez pregabalina 150, 300 edo 600 mg/egun jaso zuten. Cardenas et al-en kasuan, aldiz, pazienteek pregabalina 150, 300, 450 edo 600 mg/egun 12 astez. Pregabalinaren tratamenduak min eskaletan hobekuntza esanguratsua eragin zuen plazeboarekin konparatuz bi saioetan bai LOCF ( $P<0.001$ ) eta baita DAAC eskaletan ere ( $P<0.001$ ). Neurtutako bigarren mailako aldagaian ere, hau da, PGIC eskalan pregabalina plazeboa baino hobea izan zen ( $P<0.05$ ). Bi ikerketetan, pregabalinaren eraginkortasuna lehenengo astetik ikusi zen eta pazienteen %30-50 baino gehiagotan minaren arintzea eragin zuen.

Guan et al-ek, neuropatia diabetiko periferikoa eta neuralgia postherpetikoa zuten 309 paziente txinatar hartu zituzten eta itsu bikuneko ikerketa aleatorizatuak egin zuten. Bertan, 309 partaide ausaz pregabalina ( $N=207$ ) eta plazebo ( $N=102$ ) taldeetan banatu zituzten. 8 astez, plazeboa edo pregabalina 75 mg/eguneko jaso zuten, 4. astean 150 mg/egunera igoz, dosi maximoa 600 mg/egun izatera heldu arte. Igoera (4. astetik aurrera) pazientearen DPRS-ko %30 baino gehiagoko min arintzearen araberakoa izan zen. Pregabalinaren eraginkortasuna eguneroko min eskala (DPRS) (aldagai nagusia) erabiliz neurtu zen. Bigarren mailako aldagaiak hurrengokoak izan ziren: DSIS, SF-MPQ, PGIC eta CGIC. Bigarren astetik aurrera, pregabalina plazeboarekin konparatuta estatistikoki esanguratsua izan zen hobe-

kuntza eragin zuen aipatutako aldagai guztietan ( $P<0.01$ ). Beraz, pregabalina (150-600 mg/egun) eraginkorra da neuropatia diabetiko periferikoa zein neuralgia postherpetikoa duten paziente txinatarretan.

Van Seventer et al-ek, neuralgia postherpetikoa zuten 370 pazienteekin itsu bikuneko ikerketa aleatorizatuak burutu zuten. Plazebo eta pregabalina 150, 300 eta 600 mg/egun-eko dosietan hartzeko pazienteak ausaz banatu ziren, tratamenduaren iraupena 13 astekoa izanik. Minaren arintzea eguneroko minaren eskalaren eta minak eragindako lo interferentzia eskalen bidez neurtu zen. Pregabalinaren dosi guztiak lehenengo astetik hasita 13. astera arte minaren NRS eskalan (150 mg/egun  $P<0.001$ , 300 mg/egun eta 600 mg/egun,  $P<0.0005$ ) plazeboa baino hobea izan ziren. Pregabalinak lo interferentziak (DSIS) ere esanguratsuki txikitu zituen plazeboarekin konparatuta (150 mg/egun  $P<0.001$ ; 300 mg/egun eta 600 mg/egun  $P<0.001$ ). Gainera, saioaren amaieran, pregabalina 150 mg/egun ( $P<0.05$ ) eta 600 mg/egun ( $P<0.01$ ) pazienteak hautemandako aldaketaren eskalan ere (PGIC) plazeboa baino hobea izan zen.

## 5. Eztabaida

Berrikustapen honetan aztertu ziren saio klinikoen araber, pregabalina neuralgia postherpetikoa eta neuropatia diabetiko periferikoa duten pazienteetan mina arintzeko eraginkorra da. Gaiarazteko min neuropatiko zentral zein periferikoetarako, aldiz, dauden ebidentziak urriak dira (adibidez, erradikulopatia lunbosakro kroniko eta bizkarmuin ebakuntza ondorengo min neuropatikorako) eta kasu batzuetan gainera ez da pregabalinaren eraginkortasunik frogatu (adibidez, GIB-ari lotutako min neuropatikorako).

Minaren arintzea neurtzeko saio batzuek SF-MPQ-ko eskala erabili zuten aldagai nagusi zein bigarren mailako aldagai gisa, bai neuralgia postherpetikorako (Gilon et al., 2011; Sabatowski et al., 2004; Stacey et al., 2008), zein diabetesari loturiko min neuropatikorako (Satoh et al., 2011; Tölle et al., 2008; Gilon et al., 2011; Richter et al., 2005; Rosenstock et al., 2004) edo bizkar-muin interbentzioaren ondorengo minerakoa (Vranken et al., 2008). McGillen min galdetegi laburra (SF-MPQ), mina neurtzeko test erabiliena bilakatu da. Galdetegi horrek min sentzibilitateari, kalteari, ebaluazioari edota minarekin lorturiko arazoei buruzko informazioa ematen du. Horren barruan, eskala bisual analogikoa (VAS) eta oraingo min intentsitatea (PPI) sartzen dira (Melzack et al., 1975). Bestetik, beste egile batzuek aldagai nagusi gisa minaren arintzea neurtzeko NRS erabili zuten (Tölle et al., 2008; Van Seventer et al., 2010). Azken eskala hau, VAS-eko, min intentsitatearen zenbakizko bertsioa da non pazienteek 0-tik 10-erako eskalan pairatutako min intentsitatea baloratzen duten. Gainera, badira aldagai nagusi gisa minaren arintzea neurtzeko erabili ziren beste eskala batzuk ere. Adibidez, Jensen et al-ek PQAS erabili zuten, minaren kalitatea eta intentsitatea zenbatzeko neurri garatua den eskala (Jensen et al., 2012). Aldiz, beste egile batzuek, LOCF eskala erabili zuten, minaren azken ebaluaketa egiteko erabiltzen den eskala (Parsons et al., 2013; Satoh et al., 2011; Simpson et al., 2014).

Bigarren mailako aldagai gisa, aldiz, saio askotan egoera orokorrarekin (EQ-5D, HRQoL, SF36, QOL, PGIC), lo interferentziarekin (MOSS, DSIS, PRSIS) zein umorearekin (POMS, HADS) erlazionatutako eskalak erabili ziren. Izan ere, min neuropatikoa jasaten duten pazienteek minaz gain egoera orokorraren eta umorearen aldaketak maiz pairatzen dituzte. Egileen artean, SF36 eta DSIS izan dira gehien erabili ziren eskalak. SF36-a, osasun egoera orokorrarekin eta bizi kalitatearekin lotutako zortzi atalez osatutako galdetegia da, tratamendu baten kostu-eraginkortasuna neurtzeko balio duena. Bestalde, DSIS eskala loaren interferentzia neurtzeko erabiltzen da, zeinetan pazienteak minak loa ze mailetarako eragotzen dion adierazi behar duen 0-10-eko eskalan.

Neuralgia postherpetikoa eta diabetesari loturiko min neuropatikoari dagokionez, pregabalinak SF-MPQ-ko VAS eskalan (Gilron et al., 2011; Richter et al., 2005; Rosenstock et al., 2004; Sabatowski et al., 2004; Satoh et al., 2011; Guan et al., 2011) zein LOCF eta NRS eskaletan (Gilron et al., 2011; Richter et al., 2005; Rosenstock et al., 2004; Satoh et al., 2011; Stacey et al., 2008) minaren hobekuntza eragin zuen. Bestetik, HADS (bigarren mailako aldagaia) eskalan, ospitaleko egonezin emozionala neurtzeko eskalan, alegia, antsietate eta depresioa hobetu zituen bai neuralgia postherpetikoa eta bai neuropatia diabetikoa zuten pazienteetan. Beraz, esan daiteke minaren arintzea egoera emozionalaren hobetzearekin bat datorrela. Dosiari dagokionez, saio gehienetan pregabalinaren dosia handitzen joan ziren 150 mg/egunetik, 300 eta 600 mg/egunera. Dosiaren igotzea, lehenengo asteko 150 mg/egun dosiaren eraginkortasun ezagatik izan zen. Izan ere, Richter et al.-ek, adibidez, bigarren astetik aurrera 600 mg/eguneko pregabalina dosia hartzen zuten neuropatia diabetikoa zuten pazienteengan minaren arintzea ikusi zuten. Sabatowski et al.-en arabera, ordea, pregabalina 150 eta 300 mg/egun jaso zuten pazienteek lehenengo astetik hasita VAS eskalan erantzun ona izan zuten. Beraz, ebidentzien arabera, badirudi minaren arintzerako pregabalinarekiko sentikortasunean desberdintasunak egotea eta fitxa teknikoan biltzen den bezala dosia asteka igo behar izatea. Azkenik, pregabalina tratamenduaren iraupenari dagokionez, gehienez 12 astekoak izan ziren eta horrek pregabalinaren tratamendua aste horiek baino gehiago luzatzearen aldeko ebidentzien gabezia adierazten du.

Min neuropatiko periferiko post-traumatikoari (Van Seventer et al., 2010) dagokionez, saioan aztertutako eskala guztietan pregabalinaren eraginkortasuna frogatu zen bai minaren arintzea neurtzeko eskalan (NRS) zein bigarren mailako aldagaian ere, hau da, lo-interferentziarekin (MOSS), egoera orokorrarekin (PGIC) zein egoera emozionalarekin (HADS) erlazionatutako eskaletan. Dena dela, saio kliniko bakarra izanik, min hau arintzeko pregabalinaren eraginkortasunari buruzko ebidentzia gehiago behar dira.

Erradikulopatia lunbosakro kronikoa zuten pazienteetan LOR aldagai nagusiari dagokionez, Baron et al.-ek ez zuten mina arintzeko pregabalinaren eraginkortasunik frogatu. Aldiz, saio berean, bigarren mailako aldagaian, HADS eta MOSS eskaletan, hobe-

kuntza gertatu zela ikusi zuten (Baron et al., 2010). Dena dela, aipatzekoa da LOR aldagaian aldaketak ikusteko saio honen iraupena baino luzeagoko saioak behar izaten direla (Crofford et al., 2008). Beraz, saioaren iraupena luzatuz posible litzateke LOR aldagaian aldaketak ere ikustea. Bestetik, esan beharra dago saio honetan akatsak egon zirela. Adibidez, plazebo taldeak pregabalinaren dosi bat hartu zuen 7 egunetan zehar eta beraz, plazebo taldean minaren arintze handiagoa egon zen. Ondorioz, entsegu honen baliozkotasuna kolokan jartzen da. Beraz, aipatzekoa da min neuropatiko mota hau tratatzeko dagoen ebidentzia kopurua txikia.

Pregabalinak bizkar-muin ebakuntzari loturiko min neuropatikoaren arintzean eraginkortasuna aztertzen zuten entseguen bi autoreak bat datoz. Vranken et al.-ek VAS eskalan hobekuntza nabaritu zuten pregabalina jaso zuten taldean eta Parsons et al.-ek, aldiz, LOCF eta DAAC eskaletan. Minaren arintzearen eskaletan ikusitako hobekuntza hori gainera pazientearen aldaketen iritzi orokorrean (PGIC) eta osasun egoeran (PDI eta EQ-5D) ere nabaritu zen. Dena dela, aipatzekoa da Vranken et al.-ek saiorako erabili zituen pazienteen kopuru txikia (n=40), zeinek saioaren ondorioak orokortzeko muga suposatzen duen.

GIB-ari loturiko min neuropatikoari dagokionez, minaren arintzea neurtzeko aztertu zen aldagai nagusian, mBOCF, ez zen desberdintasunik antzeman plazebo eta pregabalinaren artean. Are gehiago, egoera emozionalarekin zein lo interferentziarekin erlazionatutako bigarren mailako aldagaian ere (HADS, MOSS, PGIC/CGIC eta LOCF) pregabalinak ez zuen hobekuntzarik eragin (Simpson et al., 2014). Berrikustapen sistematiko honetan saio kliniko bakarra aztertu da baina datu hauek ikusita behintzat GIB-ari lotutako min neuropatikoa tratatzeko pregabalinak duen eraginkortasuna zalantzarria da. Gainera, saio horretako pazienteen kopuru handia (%70) arraza beltzekoa izan zen eta beraz, ezin dugu min honetarako pregabalinak populazio orokorrean duen eraginkortasunari buruzko iritzirik eman.

## 6. Ondorioak

Pregabalina eraginkorra da neuralgia postherpetikoa zein neuropatia diabetiko periferikoa duten pazienteen mina arintzeko. Beste min neuropatikoak arintzeko (min neuropatiko periferiko post-traumatikoa, erradikulopatia lunbosakro kronikoa, bizkar-muin ebakuntzari loturiko mina) dauden ebidentzien kopurua urria da eta kasu batzuetan dauden emaitzetan ez da pregabalinaren eraginkortasunik frogatu. Beraz, nahiz eta pregabalinaren fitxa teknikoari begiratuta min neuropatiko zentral eta periferikoetarako indikatuta egon, farmako hau ez da min neuropatiko guztietarako plazeboarekin konparatutako saioetan eraginkorra denik frogatu. Adibidez, GIB-ari lotutako min neuropatikoa arintzeko pregabalinak ez du eraginkortasunik erakutsi. Bestetik, gaur egun dauden saio kliniko gehien iraupena gehienez 12 astekoa da (neuralgia postherpetikoa zein neuropatia diabetikorako alegia) eta beraz epe luzera min neuropatikoak arintzeko pregabalinak duen eraginkortasuna ez da ezagutzen.

Bukatzeko esan, min neuropatikoaz gain pregabalina (Lyrica®) farmakoa askotan erabili izan dela indikazioz kanpoko gaixotasunak tratatzeko, adibidez, fibromialgiarako, migrainarako edota berezko dardarako. Interesgarria izango litzateke etorkizunean indikazioz kanpoko gaixotasun ezberdinetarako dauden ebidentzien berrikustapen sistematikoa egitea. Izan ere, Pregabalina (Lyrica®) iaz gastu farmazeutikorik handiena eragin zuten farmakoen artean dago eta generikoa antietaterako eta epilepsiarako preskribitu daitekeen arren, mina arintzeko generikoaren erabilpena ez dago baimenduta.

### 7. Egiletza-adierazpenak

I. Ruiz-ek ikerketa egin du Medikuntza-Gradu Amaiera Lanerako. Artikuluaren bilaketa bibliografikoa, irakurketa eta berrikustapenaren zirriborroa idatzi ditu. A. Mendiguren lanaren zuzendaria izan da; ikerketaren diseinua eginez eta datuen analisisa eta interpretazioan zein berrikustapenaren behin betiko bertsioa idazten lagundu du.

### 8. Finantzaketa

Finantzaketarik gabe.

### 9. Interes-gatazkak

Ez dago.

### 10. Bibliografia

- 1 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS). [https://www.aemps.gob.es/CIMA/fichas técnicas](https://www.aemps.gob.es/CIMA/fichas_técnicas).
- 2 Arasho BD, Jacob SB, Zenebe G. Distal symmetric polyneuropathy and toxic neuropathy in HIV patients. *Ann. Trop. Med. Public Health* 2010;3(1): 8-13.
- 3 Attal N, Lanteri-Minet D, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain* 2011;152(12):2836-43.
- 4 Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, Phillips K; A0081007 Investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2010;150(3):420-7.
- 5 Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28(4):956-62.
- 6 Bowsher D., 1994. Post-herpetic neuralgia in older patients. Incidence and optimal treatment. *Drugs Aging* 1994;5(6):411-8.
- 7 Catterall WA. Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011; 3(8).
- 8 Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP Jr, Martin SA, Haig GM, Sharma U. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief: a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*. 2008;136:419-31.
- 9 Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Syst. Rev.* 2015;8:1; doi: 10.1002/14651858.
- 10 Di Franco M, Iannucelli C, Valesini G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. Special issue: Neuroendocrine Immunology in Rheumatic Diseases: Translation from Basics to Clinics. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010;1193: 84-90.
- 11 Eide PK. Pathophysiological mechanisms of central neuropathic pain after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1998;36(9):601-12.
- 12 Engberg IB, Gröndahl GB, Thibom K. Patients' experiences of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J. Adv. Nurs.* 1995;21(3):427-33.
- 13 Ferrari S, Vento S, Monaco S, Cavallaro T, Cainelli F, Rizzuto N, Temesgen Z. Human immunodeficiency virus-associated peripheral neuropathies. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(2):213-9.
- 14 Gilron I, Baron R, Jensen T. *Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment.* Mayo Clin Proc. 2015;90(4):532-45
- 15 Gilron I, Wajsbrot D, Therrien F, Lemay J. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: a multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo controlled trial. *Clin. J. Pain.* 2011;27(3):185-93.
- 16 Información Farmacoterapéutica de la Comarca Nº4. Gabapentina y pregabalina: Entre el uso y el abuso. (INFAC) boletín 2014. Vol.22.
- 17 International Association for the Study of Pain. Disponible en: <http://www.iasp-pain.org>. Última actualización: 30 de Junio de 2016.
- 18 Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, Zhao Z, Hong Z, Zhou D, Pan X, Chen S, Martin A, Tang H, Cui L. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clin. Ther.* 2011;33(2):159-66.
- 19 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin. Trials.* 1996;17(1): 1-12.
- 20 Jensen MP, Gammaitoni AR, Bolognese JA, Achilles Alon, Smugar SS, Galer BS, and David J. Hewitt. The pain quality response profile of pregabalin in the treatment of neuropathic pain. *Clin. J. Pain.* 2012;28(8):683-686.
- 21 Melnikova I. Pain Market. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010;9(8). 589-590.
- 22 Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975;1(3):277-299.
- 23 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Mark Wallace Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.

- 24 Parsons B, Sanin L, Yang R, Emir B, Juhn M. Efficacy and safety of pregabalin in patients with spinal cord injury: a pooled analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2013;29(12):1675-1683.
- 25 Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin a randomized, placebo controlled trial. *J. Pain.* 2005;6(4):253-60.
- 26 Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double, blind, placebo controlled trial. *Pain.* 2004;110(3):628-38.
- 27 Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maissonobe P, Versavel M. 1008-045 Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomized placebo controlled clinical trial. *Pain.* 2004;109(1-2):26-35.
- 28 Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T, Shoji S. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet. Med.* 2011;28(1):109-16.
- 29 Schmader KE. Epidemiology and Impact on Quality of Life of Postherpetic Neuralgia and Painful Diabetic Neuropathy. *Clin. J. Pain.* 2002; 18(6):350-354.
- 30 Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, Cousins MJ. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain.* 2003;103(3):249-57.
- 31 Simpson DM, Rice AS, Emir B, Landen J, Semel D, Chew ML, Sporn J. A randomized, double-blind, placebo controlled trial and open-label extension study to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with HIV neuropathy. *Pain.* 2014;155(10): 1943-54.
- 32 Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J. Pain.* 2008;9(11):1006-17.
- 33 Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2013; 36:2456-2465.
- 34 Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur. J. Pain.* 2008;12(2):203-13.
- 35 Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014;155(4):654 – 62.
- 36 Van Seventer R, Bach FW, Toth CC, Serpell M, Temple J, Murphy TK, Nimourg M. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *Eur. J. Neurol.* 2010;17(8):1082-9.
- 37 Van Seventer R, Feister HA., Young Jr JP, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006;22(2):375-384.
- 38 Vinik AI, Casellini CM. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013; 6:57-78.
- 39 Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, Van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: randomized double-blind placebo controlled trial of a flexible dose regimen. *Pain.* 2008;136(1-2): 150-157.