

Αποτελεσματικότητα της μεξιλετίνης στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια

Περίληψη

Σ. Μπακατσείλος
Γ. Κούρτογλου
Ε. Κούτλας
Φ. Χαρσούλης
Δ. Καραμήτσος

Σκοπός της εργασίας ήταν να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της μεξιλετίνης στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της επώδυνης περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας (ΕΠΔΝ). Χορηγήθηκε μεξιλετίνη (400-600 mg/24ωρο) σε 17 ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΕΠΔΝ, μέσης ηλικίας 59 ετών (εύρος 40-78), μέσης διάρκειας διαβήτη 18.88 ετών⁵⁻³⁵. Τα ενοχλήματα των αρρώστων βαθμολογήθηκαν από τους ίδιους με οπτική κλίμακα 0-10. Από τους 17 ασθενείς, 13 (76%) ωφελήθηκαν και συμπλήρωσαν 3μηνη αγωγή. Τέσσερις ασθενείς διέκοψαν το φάρμακο νωρίτερα γιατί δεν είχε σε αυτούς ιδιαίτερη επίδραση. Αποτελέσματα:

	Βαθμολογία ενοχλημάτων (σκαρ)			Χωρίς βελτίωση (n=4)	
	Βελτιωθέντες (n=13)			προ	μετά
Πόνοι	9	2,85	0,002	6	4
Παραισθησίες	8,8	4,6	0,003	8,25	7
Βραδινά ενοχλήματα	8,31	3,15	0,003	6,5	4,7
Αδυναμία ύπνου	5,92	2,69	0,005	5,75	3

Σε 6 ασθενείς το φάρμακο προκάλεσε επιγαστραλγία και από αυτούς οι δύο αναγκάστηκαν να το διακόψουν εφόσον δεν είχαν και ύφεση των ενοχλημάτων τους. Οι μεταβολές του γλυκαιμικού ελέγχου κρίνονται κλινικώς μη σημαντικές ώστε να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της αγωγής. Συμπεραίνουμε ότι η μεξιλετίνη προκαλεί ικανοποιητική βελτίωση των ενοχλημάτων της ΕΠΔΝ αλλά δεν αποδίδει σε όλους τους ασθενείς.

Η χρόνια περιφερική διαβητική νευροπάθεια (συμμετρική κινητικοαισθητική σωματική νευροπάθεια) είναι μία από τις συχνότερες και σοβαρότερες χρόνιες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Εμφανίζεται και στους δύο τύπους διαβήτη. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική εκφύλιση των νευρικών ινών όλων των ειδών, μεγάλων και μικρών, εμμυέλων και αμυέλων σε άλλοτε άλλο βαθμό^{1,2,3}. Δεν υπάρχουν ακόμη γενικώς παραδεκτοί τρόποι πρόληψης και θεραπείας της εκτός από την σωστή ρύθμιση του διαβήτη. Πολλές φορές συνοδεύεται από έντονα υποκειμενικά ενοχλήματα (παραισθησίες, άλγος, δυσαισθησίες) τα οποία

Διαβητολογικό Κέντρο
Β' Προπ. Παθολ. Κλινικής
του ΑΠΘ,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκη

εμφανίζουν έξαρση τις νυκτερινές ώρες και καθιστούν δύσκολη τη ζωή του διαβητικού ασθενούς και προβληματική τη ρύθμιση το διαβήτη^{1,4}. Επίσης συνοδεύονται πολλές φορές και από εκδηλώσεις κατάθλιψης^{5,6}. Για τα συμπτώματα αυτά δεν υπάρχει πάντοτε ικανοποιητική θεραπεία και πολλοί ασθενείς αποκτούν εξάρτηση σε ισχυρά αναλγητικά⁵. Έχουν δοκιμασθεί, εκτός από τα κοινά παυσίπονα και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, με ποικίλο βαθμό επιτυχίας στις διάφορες μελέτες, η καρβαμαζεπίνη⁷, η διφαινυλοϋδαντοΐνη⁸ καθώς και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά^{9,10} είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με φαινοθειαζίνες¹¹, αναστολείς της αναγωγής της αλδόξης^{12,13}, κλονιδίνη⁵, πεντοξυφιλίνη^{5,14}, καψαϊκίνη^{15,16,17} κλπ. Επίσης χορηγήθηκε με επιτυχία, συνεχής ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης με σκοπό την πολύ καλή ρύθμιση του σακχάρου^{18,19}. Η χορήγηση επίσης του τοπικού αναισθητικού και αντιαρρυθμικού φαρμάκου ξυλοκαΐνη σε IV έγχυση οδήγησε σε ανακούφιση των συμπτωμάτων της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας και μετά το πέρας της έγχυσης^{20,21}. Το μειονέκτημα της ανάγκης για IV χορήγηση της ξυλοκαΐνης οδήγησε στην δοκιμή της μεξιλετίνης, η οποία παρουσιάζει στενή χημική συγγένεια με την ξυλοκαΐνη και δύναται να χορηγηθεί από του στόματος (είναι αντιαρρυθμικό φάρμακο της ομάδας IB κατά Vaughan Williams). Η σχετική βιβλιογραφία ήταν αρκετά φτωχή σε μία μόνο δημοσιευμένη μελέτη²² μέχρι τη μέρα που αποφασίσαμε τη διενέργεια αυτής της εργασίας.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της μεξιλετίνης στην επώδυνη περιφερική διαβητική νευροπάθεια (ΕΠΔΝ) που εξακολουθεί να αποτελεί θεραπευτικό πρόβλημα.

Υλικό - Μέθοδοι

Στην μελέτη περιελήφθησαν δεκαεπτά ασθενείς του εξωτερικού ιατρείου του διαβητολογικού Κέντρου του ΓΠΝΘ «Ιπποκράτειο» οι οποίοι παρουσίαζαν έντονα συμπτώματα χρόνιας επώδυνης περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας διάρκειας μεγαλύτερης των έξι μηνών. Όλοι οι ασθενείς ήταν ινσουλινοθεραπευόμενοι, δύο με ΣΔ τύπου I και δεκαπέντε με Σ.Δ. τύπου II. Από τους ασθενείς, πέντε ήταν άνδρες και δώδεκα γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 59 έτη (εύρος 40-78) και η μέση διάρκεια του διαβήτη 18.88 έτη (εύρος 5-35). Αποκλείστηκαν από τη

μελέτη ασθενείς πάσχοντες από αλκοολισμό ή άλλη αιτία περιφερικής νευροπάθειας (ουραιμία, τοξιναιμία κλπ.) καθώς επίσης και οι πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού υπό αντιαρρυθμική αγωγή. Επίσης αποκλείστηκαν άρρωστοι με περιφερική αγγεοπάθεια και φλεγμονές κάτω άκρων.

Τα συμπτώματα τα οποία αξιολογήθηκαν ήταν το άγχος και οι δυσαισθησίες (αυξημένη ευαισθησία στην αντίληψη του άλγους), οι παραισθησίες (αυτόματες υποκειμενικές αισθητικές διαταραχές που περιγράφονται ως αίσθημα νυγμών, αιμωδίες, μυρμηκιάσματα αίσθημα διέλευσης ηλεκτρικού ρεύματος κ.ά.), η βραδυνή έξαρση των ενοχλημάτων και η αδυναμία ύπνου. Η ένταση των ενοχλημάτων βαθμολογήθηκε από τους ίδιους τους ασθενείς με σκορ 0-10. Οι ασθενείς είχαν διακόψει κάθε θεραπεία σχετική με την νευροπάθεια από δεκαπέντε μέρες τουλάχιστον και τους επιτρεπότο να λαμβάνουν μόνο απλά αναλγητικά (παρακεταμόλη ή συνδυασμό παρακεταμόλης με κωδεΐνη) προς ανακούφιση του πόνου τους κατά την διάρκεια της μελέτης εφόσον τα ενοχλήματά τους το επέβαλαν. Η μεξιλετίνη χορηγήθηκε σε δόση 400-600 mg ημερησίως σε δύο ή τρεις διηρημένες δόσεις. Οι ασθενείς επανεξετάζονταν κάθε 15 μέρες επί ένα τρίμηνο. Σε κάθε επίσκεψη γινόταν εκ νέου βαθμολόγηση των συμπτωμάτων, έλεγχος σακχάρου αίματος και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης καθώς και εκτίμηση αντικειμενικών σημείων περιφερικής νευροπάθειας. Στον πίνακα 1 φαίνονται τα κλινικά σημεία περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας των ασθενών που μελετήθηκαν.

Από τους ασθενείς πέντε είχαν σημεία αυτόνομης διαβητικής νευροπάθειας, τρεις παρουσίαζαν κλινική νεφροπάθεια και εννέα διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Επί μη υπάρξεως ικανο-

Πίνακας 1. Κλινικά σημεία περιφερικής νευροπάθειας των ασθενών που μελετήθηκαν

Μειωμένη αντίληψη διαφοράς θερμοκρασίας	7 ασθενείς
Υπαισθησία	6 »
Υπεραισθησία	5 »
Ελάττωση παλαισθησίας	12 »
Κατάργηση αχλ. ανταν/κού	14 »
Μυϊκή αδυναμία	9 »
Μυϊκή ατροφία	6 »

ποιητικού αποτελέσματος το πρώτο δεκαπενθήμερο της μελέτης γινόταν διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. Για την σύγκριση και την στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το Student t test για ζεύγη τιμών.

Αποτελέσματα

Από τους δεκαεπτά ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε το φάρμακο δώδεκα (12) ασθενείς (77%) παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των ενοχλημάτων τους, και συμπλήρωσαν τρίμηνη αγωγή, ενώ τέσσερις (23%) παρουσίασαν πολύ μικρή ή καθόλου βελτίωση.

Στον πίνακα 2 φαίνεται ο μέσος όρος της βαθμολογίας (σκορ) της έντασης των διαφόρων συμπτωμάτων προ και μετά την θεραπεία στους

ασθενείς που παρουσίασαν βελτίωση και σ' αυτούς που καθόλου ή ελάχιστα βελτιώθηκαν.

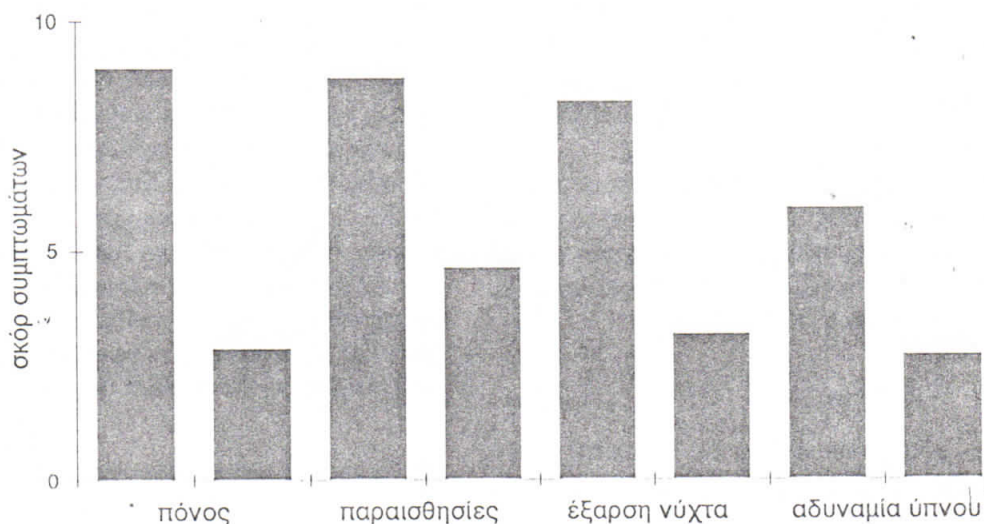
Στα σχήματα 1 και 2 φαίνεται η σχηματική παράσταση της βαθμολογίας στους ασθενείς που βελτιώθηκαν και σ' αυτούς που δεν βελτιώθηκαν αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα αντικειμενικά σημεία της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας κατά την διάρκεια της θεραπείας. Ο μέσος όρος της τιμής της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης προ και μετά θεραπεία φαίνονται στον πίνακα 3.

Επίσης δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές από το καρδιαγγειακό σύστημα (αρτηριακή πίεση, σφύξεις και Η.Κ.Γ.) κατά την διάρκεια της μελέτης.

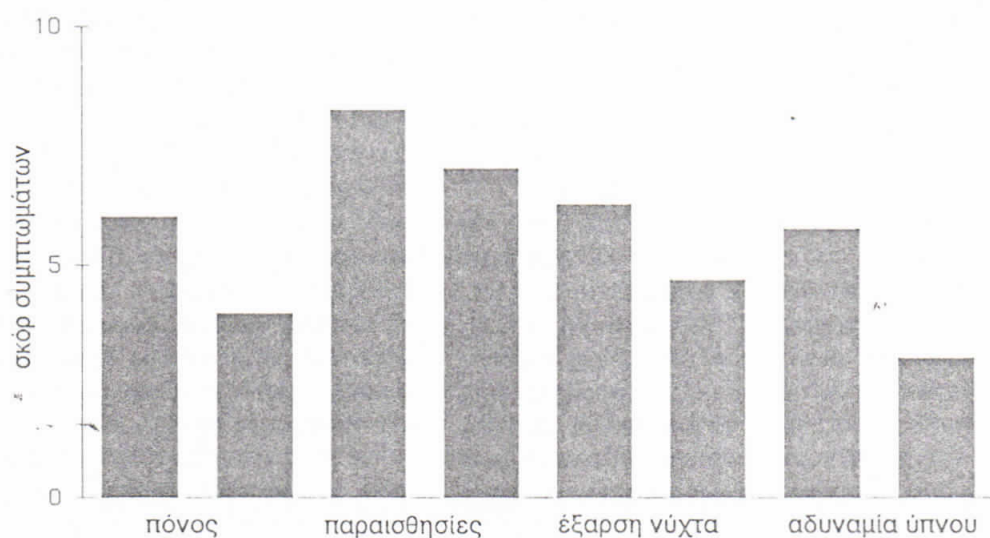
Η πιο συχνή παρατηρηθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου ήταν η επιγαστραλγία η

Πίνακας 2. Η βαθμολογία των ενοχλημάτων της νευροπάθειας των ασθενών που μελετήθηκαν πριν και τρεις μήνες μετά τη θεραπεία

	Βαθμολογία ενοχλημάτων (σκορ)			Χωρίς βελτίωση (n=4)	
	Βελτιωθέντες (n=13) προ	μετά	p	προ	μετά
Πόνοι	9	2,85	0,002	6	4
Παραισθησίες	8,8	4,6	0,003	8,25	7
Βραδινά ενοχλήματα	8,31	3,15	0,003	6,5	4,7
Αδυναμία ύπνου	5,92	2,69	0,005	5,75	3



Σχ. 1. Σχηματική παράσταση της βελτίωσης του σκορ των συμπτωμάτων στους 13 ασθενείς που εμφάνισαν αισθητή βελτίωση με τη λήψη μεξιλετίνης. Οι διαφορές όλες είναι στατιστικά σημαντικές με $p < 0.01$.



Σχ. 2. Σχηματική παράσταση της ασήμαντης μεταβολής του σκορ των συμπτωμάτων στους 4 ασθενείς που δεν εμφάνισαν βελτίωση με τη λήψη μεξιλετίνης.

Πίνακας 3. Οι τιμές της γλυκόζης και ΗΒΑ1 πριν και μετά 3 μήνες αγωγής με μεξιλετίνη

	προ	μετά	p
Γλυκόζη αιμ. (mg/dl)	175,12	141,35	<0.5
HBA1 (%)	9,71	9,46	ΜΣ

οποία παρατηρήθηκε σε έξι από τους δεκαεπτά ασθενείς (35%). Από τους ασθενείς αυτούς δύο διέκοψαν ενώ τέσσερις συνέχισαν το φάρμακο σε ελαττωμένη δόση. Σ' αυτούς που διέκοψαν την αγωγή, το φάρμακο δεν είχε και ιδιαίτερα αποτελέσματα. Η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια παρατηρήθηκε στην πρώτη φάση της θεραπείας.

Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η ζάλη, η οποία παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή (ποσοστό 6%) και η οποία δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Συζήτηση

Η επώδυνη περιφερική διαβητική νευροπάθεια είναι μια από τις σοβαρότερες χρόνιες και αναπηρικές επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη, για την οποία ειδική θεραπεία με άμεσο αποτέλεσμα δεν υπάρχει. Ο πόνος μπορεί να αποτελεί σοβαρό ενόχλημα για τον ασθενή και πρόβλημα για τον γιατρό του. Συχνά, ο ασθενής γίνεται κα-

ταθλιπτικός επειδή νιώθει άχρηστος και δεν βλέπει ελπίδα σωτηρίας^{5,23}. Επίσης, συχνά γίνεται εξαρτημένος από ισχυρά αναλγητικά φάρμακα⁵. Παράλληλα, παρουσιάζουν και ελάττωση της όρεξης με αποτέλεσμα απώλεια βάρους που πολλές φορές είναι σημαντική καλούμενη διαβητική νευροπαθητική καχεξία¹⁴. Οπωσδήποτε ένα ποσοστό αρρώστων δεν παρουσιάζουν τόσο έντονα ενοχλήματα ή αυτά διαρκούν μικρό χρονικό διάστημα και στην συνέχεια υποχωρούν^{5,6}. Τέτοιοι ασθενείς αποκλείστηκαν από την μελέτη μας με το να περιλάβουμε μόνο όσους είχαν διάρκεια ενοχλημάτων πάνω από 6 μήνες.

Οι μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθείσες θεραπείες, δεν ήταν αποτελεσματικές σε όλους τους ασθενείς, ενώ παράλληλα είναι αρκετά τοξικές. Εμείς δείξαμε ότι η μεξιλετίνη στην από του στόματος χορήγηση, ανακουφίζει σημαντικό αριθμό αρρώστων από τα συμπτώματα της ΕΠΑΝ όπως το άλγος, οι παραισθησίες, τα νυκτερινά ενοχλήματα και η αδυναμία ύπνου. Όπως περιμέναμε άλλωστε η μεξιλετίνη ουδεμία επίδραση είχε στα αντικειμενικά σημεία της νευροπάθειας εφόσον δεν επεμβαίνει στους παθογενετικούς μηχανισμούς της νευροπάθειας. Δεν είναι ακόμη ακριβώς γνωστός ο μηχανισμός του νευροπαθητικού πόνου της ΠΑΝ. Θεωρείται ότι ο πόνος οφείλεται στην αυτόματη δραστηριότητα των αναγεννώμενων νευρικών ινών οι οποίες είναι μικρές και εμμύελες και άγουν ερεθίσματα άλγους^{4,25}. Η αυτόματη αυτή δραστηριότητα απαιτεί την είσοδο ιόντων Na⁺ μέσα στο νεύρο που είναι αποτέλεσμα

της εκπόλωσης της μεμβράνης του νεύρου. Η μεξιλετίνη όπως και η ξυλοκαΐνη έχουν ανασταλτική επίδραση στην είσοδο αυτή των ιόντων Na⁺, γεγονός που είναι επίσης και η ηλεκτροφυσιολογική βάση της αντιαρρυθμικής τους δράσης²⁶. Έτσι πιθανόν η αναλγητική δραστηριότητά τους οφείλεται στην αναστολή της αυτόματης δραστηριότητας των αναγεννώμενων νευρικών ινών. Άλλες μελέτες δείχνουν όμως και πιθανή κεντρική δράση του φαρμάκου σε επίπεδο νωτιαίου μυελού και απαιτείται και περαιτέρω μελέτη για πλήρη διελεύκανση αυτού του ζητήματος²⁷.

Τα αποτελέσματα αυτά είναι κατά βάσιν παρόμοια με αυτά που παρατήρησαν ο Dejgard και συν.²² στην πρώτη διεθνώς εργασία και οι Stacke και συν.²⁸ σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη. Στην τελευταία ανακουφίσθηκαν ιδίως ασθενείς με καυστικούς πόνους, αιμωδίες ή μυρμηκιάσεις. Οι εργασίες αυτές ήταν διπλές τυφλές μελέτες. Εμείς δεν χορηγήσαμε εικονικό φάρμακο γιατί θεωρήσαμε ότι προείχε η ανακούφιση των ασθενών. Το ενδεχόμενο να οφείλεται σε «placebo» επίδραση του φαρμάκου η ανακούφιση των ασθενών μας είναι πολύ μικρό, γιατί όλοι οι ασθενείς είχαν δοκιμάσει πολλά και διάφορα αναλγητικά φάρμακα.

Η υπεργλυκαιμία είναι γνωστό ότι ελαττώνει τον ουδό της αντίληψης του πόνου, πιθανόν μέσω επιδράσεων της γλυκόζης στους υποδοχείς των οποιειδών²⁹. Σε διάφορες μελέτες βρέθηκε βελτίωση των συμπτωμάτων της ΕΠΔΝ που ακολούθησε την καλή ρύθμιση το διαβήτη είτε με συμβατική ινσουλινοθεραπεία είτε με θεραπεία με αντλία ινσουλίνης^{18,30}. Στην μελέτη μας όμως οι μεταβολές των δεικτών γλυκαιμίας θεωρούνται μη κλινικώς σημαντικές για να εξηγήσουν την ύφεση των συμπτωμάτων της ΕΠΔΝ που παρατήρησαμε.

Άλλοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι απότομες μεταβολές των επιπέδων γλυκαιμίας πρέπει να αποφεύγονται γιατί οι μετακινήσεις γλυκόζης ακολουθούνται από αλλαγές στην συγκέντρωση K⁺ ή άλλων ιόντων μέσα στο νευρικό κύτταρο με αποτέλεσμα την τροποποίηση του δυναμικού ηρεμίας και την ανάπτυξη ηλεκτρικής δραστηριότητας^{4,29}. Έτσι εξηγείται και η αναφερόμενη επιδείνωση νευροπαθητικών συμπτωμάτων σε αρρυθμιστούς αρρώστους με την έναρξη της θεραπείας³¹. Στους δικούς μας ασθενείς υπήρχε σταθερά η ίδια ρύθμιση πριν και κατά την διάρκεια της μελέτης.

Όσον αφορά την ασφάλεια του φαρμάκου,

δεν παρατηρήσαμε ανεπιθύμητες ενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα σε κανένα από τους αρρώστους μας ούτε άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, γεγονός συμβατό με τα αποτελέσματα των σχετικών δημοσιεύσεων^{22,28}. Το ποσοστό της γαστρικής δυσανεξίας όμως που παρατηρήσαμε κρίνεται αρκετά υψηλό (35%) παρόλο που μόνο δύο ασθενείς διέκοψαν τελικά. Το γεγονός ότι δεν παρατηρήσαμε τρόμο ή λόξυγγα ή ναυτία που παρατηρήθηκαν στην πρώτη δημοσίευση (έστω σε λίγους αρρώστους) οφείλεται μάλλον στην μικρότερη δόση που χρησιμοποιήσαμε σε αντίθεση με τους Δανούς οι οποίοι έφθασαν και τα 10 mg/Kg ΒΣ έξι ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας²². Οποσδήποτε η μεξιλετίνη κρίνεται ασφαλές φάρμακο σε αντίθεση με τα υπόλοιπα φάρμακα που έχουν δοκιμασθεί (αντικαταθλιπτικά προκαλούν ξηρότητα στόματος, ζάλη, διαταραχές όρεξης, επίσχεση ούρων, δυσавтоνομία, οι φαινοθειαζίνες εξωπυραμιδικά φαινόμενα, η υδαντοΐνη αναιμία, υπερτροφία ούλων, αταξία, η καρβαμαζεπίνη είναι επίσης αρκετά τοξική όπως και οι παλαιότεροι από τους αναστολείς αναγωγάσης της αλδόζης³² ενώ οι νεότεροι όπως π.χ. η τολρεστάτη φαίνεται ασφαλέστερη αλλά τα αποτελέσματά της εμφανίζονται μετά από πολλούς μήνες θεραπείας^{12,13}.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η μεξιλετίνη χορηγούμενη από του στόματος είναι αρκετά αποτελεσματική όσον αφορά την μείωση της έντασης των συμπτωμάτων της ΕΠΔΝ αν και όχι σε όλους τους ασθενείς, χωρίς να επηρεάζει τα αντικειμενικά σημεία της νευροπάθειας. Οποσδήποτε η μη πλήρης κατανόηση της παθογένειας της ΠΔΝ, η διαφορετική πορεία που ακολουθεί σε κάθε ασθενή και η μη ύπαρξη πολλών μελετών με σημαντικό αριθμό ασθενών, παράλληλα με την πιθανότητα αυτόματης ύφεσης των ενοχλημάτων, καθιστούν δυσχερή την ενιαία θεραπεία και επιβάλλουν την εξατομίκευση σε κάθε περίπτωση. Πρέπει τέλος να τονισθεί ότι το κύριο ενδιαφέρον των ερευνητών και των κλινικών πρέπει να εστιασθεί στην πρόληψη και την έγκαιρη ανίχνευση της περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας πριν συντελεσθεί η καταστροφή των νευρικών ινών.

Summary

Bakatselos S, Kourtoglou G, Koutlas E, Charsulis F, Karamitsos D. Effectiveness of mexiletine in painful diabetic neuropathy. Hellen Diabetol

Chron 1993; 6:1:58-64.

Our aim was the investigation of the effectiveness of mexiletine in controlling the symptoms of painful peripheral diabetic neuropathy. The drug was given at a dose 400-600 mg/day in seventeen insulin treated diabetic patients with painful diabetic neuropathy (mean age 59 yrs, mean diabetes duration 18.8 yrs). The symptoms were scored by the patients themselves with the aid of a visual scale ranging 0-10. From the 17 patients, 13 (76%) showed improvement and completed a three month therapy. Four patients discontinued the drug earlier because they didn't feel better. Results:

	Symptoms score			Pts without improvement (n=4)	
	Pts with improvement (n=13)		p	Before	After
Pain	9	2.85	0.002	6	4
Paresthesia	8.8	4.6	0.003	8.25	7
Night exacerbation	8.31	3.16	0.003	6.5	4.7
Sleep disturbances	5.82	2.69	0.005	5.75	3

Six patients had had gastric pain and two of them discontinued mexiletine, since it was not also quite effective. The changes in glycaemic control we observed are considered as clinically not significant and they couldn't influence the study outcome. We conclude that mexiletine improves the symptoms of painful diabetic neuropathy, but it is not effective in all patients.

Βιβλιογραφία

1. Dyck PJ, Karner J, O'Brien PC. Diagnosis, staging and classification of diabetic neuropathy and associations with other complications. In *Diabetic Neuropathy* Ed.: Duck P.T. Thomas P.K. Asburg, A.K., Saunders Philadelphia 1987: 27-36.
2. Greene DA, Sima AAF, Pfeiffer MA. Pathophysiology of Diabetic Neuropathy in: Rifkin H, Porte D, Eds. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus* Fourth Edit New York Elsevier Publishing Co, 1990: chapt 43.
3. Levy DM, Abraham RR, Abraham RM. Small and large fiber involvement in early diabetic neuropathy: a study with the medial plantar response and sensory threshold. *Diabetes Care* 1987; 10: 441-447.
4. Editorial. Pain perception in Diabetic Neuropathy. *The Lancet*, 1985, 1: 83-84.
5. Vinik A, Holland M, Le Peau JM, et al. Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care* 1992; 15,12: 1926-75.
6. Broun MJ, Greene DA. Diabetic Neuropathy, Pathophysiology and Management in: Asbury AK, Gilliet RW, eds. *Neurology. Peripheral Nerve Disorders: A Practical Approach*. Boston Butterworth 1984: 126.
7. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millon H, et al. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969; 5: 215-218.
8. Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenyntoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharm. Therapeut* 1977; 22: 196-199.
9. Young RJ, Clarke RF. Pain relief in diabetic neuropathy, the effectiveness of imipramine and related drugs. *Diabetic Med.* 1925; 2: 63-66.
10. Max MB, Lynch SA, Muir J, et al. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-6.
11. Mendel CM, Klein RF, Chappe DA, et al. A trial of amitriptyline and fluphenazine in the treatment of pain of diabetic neuropathy. *JAMA* 255: 637-39.
12. Macleod AF, Boulton AJ, Owens DR, et al. A multicentre trial of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with symptomatic diabetic peripheral neuropathy. North European Tolrestat Study Group. *Diabetes Metabol* 1992; 18,1: 14-20.
13. Boulton AJ. Effects of Tolrestat, a new aldose reductase inhibitor on nerve conduction and paresthetic symptoms in diabetic neuropathy (Abstract) *Diabetologia* 1986; 29: 521 A-22A.
14. Cohen SM, Mathews T. Pentoxifylline in the treatment of distal diabetic neuropathy. *Angiology* 1991, 42:19: 741-6.
15. Vinik AL. Management of painful syndromes in diabetes mellitus. *Clinical Diabetes* 1991; 9: 57-62.
16. The Capsaicin Study Group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical Capsaicin. A multicenter, double blind, vehicle-controlled study. *Arch Int Med* 1991; 151,11: 2225-9.
17. Tanden R, Lewis Ga, Krusinski PB, et al. Topical Capsaicin in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 1992; 15,1: 8-14.
18. Boulton AJM, Drury GJ, Clarke B, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of pain in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982; 5: 386-90.
19. Tolaymet A, Rogue LJ, Russo LS. Improvement of diabetic peripheral neuropathy with the portable insulin infusion pump. *South Med J* 1982; 75: 185.
20. Kastrup J, Petersen P, Dejgard A, Hilsted J, et al. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with intravenous lidocaine infusion *BMJ* 1986; 292: 173.
21. Kastrup J, Petersen P, Dajgard A, et al. Intravenous lidocaine infusion. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Pain* 1987; 28: 69-75.
22. Dejgard A, Petersen P, Kastrup J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet*

- 1988; 2: 9-11.
23. *Turkington RW*. Depression masquerading as diabetic neuropathy. *JAMA* 1980; 243: 1147-1150.
24. *Ellenberg M*. Diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes* 1974; 23: 5-9.
25. *Boulton AJM*. What causes neuropathic pain? *Diab. Complication* 1922; 6: 58-63.
26. *Prescott AF, Clements JA, Pottage A*. Absorption distribution and elimination of mexiletine. *Postg Med J* 1977; 53: 50-55.
27. *Bak FN, Jensen TS, Stigsby B, Kastrup J, Dejgard A*. The effect of systemic lidocaine on nociceptive processing in diabetics. *Pain* 1987; suppl 4: 388.
28. *Stacke H, Meyer UE, Schumacher HE, et al*. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15,11: 1550-55.
29. *Morley GK, Mooradian AD, Levine AL, Morley J*. Mechanisms of pain in diabetic peripheral neuropathy. Effects of glucose on pain perception in humans. *Am J Med* 1984; 77: 79-82.
30. *Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, Sharma AK, Payan J*. The natural history of acute painful diabetic neuropathy in diabetes mellitus. *Neur Neurosurg Psych* 1983; 46: 491-99.
31. *Ellenberg M*. Diabetic neuropathy precipitating after institution of diabetic control. *Am J Med Sci* 1953; 236: 466-72.
32. *Young RJ, Ewing DJ, Clarke RE*. A controlled trial of sorbinil, an aldose reductase inhibitor in chronic painful diabetic neuropathy. *Diabetes* 1983; 32: 938-42.

Πρόσθετοι όροι

Επώδυνη περιφερική νευροπάθεια
Μεξιλετίνη

Key words

Painful diabetic neuropathy
Mexiletine