

TÕENDUSMATERJALI KOKKUVÕTE nr 8

Tritsüklilised antidepressandid alaseljavalu ravis

Kliiniline küsimus nr 6: Kas kõigil alaseljavaluga patsientidel efektiivseks valu raviks kasutada multimodaalset valuravi vs monoterapiat? (Hiljem tööühm täpsustas, et silmas peetud farmakoloogilist ravi).
Soovitus nr 19.

Tõendusmaterjali sünteesisid sekretariaadi liige E. Tsvetkov (tõendusmaterjali esmaotsing) ja püsisekretariaadi liige K.-T.Laisaar (tõendusmaterjali lisaotsing)

Tõenduse kvaliteedi hindamine							Sekkumise mõju	Tõendatuse aste	Tulemusnäitaja olulisus
Uuringute arv	Uuringu-kavand	Nihke tõenäosus	Mittekoos-kõlalikus	Kaudsus	Ebatäpsus	Muud kaalutlused			
TRITSÜKLILISED ANTIDEPRESSANDID vs PLATSEBO: valutugevus, hinnatuna Descriptor Differential Scale (DSS, vahemik 0-20) alusel kuni 4. kuul (k.a)									
2 ^{1,2,abc}	randomiseeritud kontrollitud uuringud	tõsine ^d	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad	2 uuringut (n = 116). Keskmine valutugevus kontroll- ehk platseeborühmas oli 5,88. Keskmine valutugevus sekkumisrühmas oli 0,24 SD võrra suurem (95% CI 0,13 võrra madalam kuni 0,6 võrra suurem).	⊕⊕⊕○ MÕÕDUKAS	KRIITILINE
TRITSÜKLILISED ANTIDEPRESSANDID vs PLATSEBO: valutugevus, hinnatuna numbrilisel skaalal (0-10) 2-nädalase ravi järel									
1 ³	randomiseeritud kontrollitud uuring	tõsine ^e	ei ole tõsine	tõsine ^f	tõsine ^g	puuduvad	Väike randomiseeritud cross-over uuring, milles võrreldi morfiini, nortriptüliini ja nende kombinatsiooni ning aktiivse platsebo (benstropiini) mõju lumbaarse radikulopaatiaga patsientidel. Kõik 4 ravivarianti läbis vaid 28 uuritavat. Esmase tulemusnäitaja (jalavalu / jalga kiirguva valu) osas valutugevuse erinevused 2-nädalase ravimi tarvitamise järel statistiliselt oluliseks ei osutunud. Samuti vähenes valutugevus kõigis uuringurühmades statistiliselt mitteolulisel määral - hinnaguliselt võis sekkumisrühmas valu uuritava ravi foonil ka tugevneda (95% CI). Jalavalu vähenes uuringurühmades võrreldes platseeboga keskmiselt vastavalt morfiinirühmas 7% (95% CI -8%, kuni 22%), nortriptüliini rühmas 14% (95% CI -2% kuni 30%) ja kombinatsioonravi rühmas 7% (95% CI -4% kuni 18%) rohkem. Teiseste tulemusnäitajatena hinnati ka ravi mõju selja- ja üldisele valulele, kuid uuringurühmade vahel ei leitud statistiliselt olulisi erinevusi ka nende tulemusnäitajate alusel.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
TRITSÜKLILISED ANTIDEPRESSANDID (amitriptüliin) vs AKTIIVNE KONTROLLRAVIM (benstropiin): valutugevus, hinnatuna 100 mm VAS'iga 3. ja 6. uuringukuul									
1 ⁴	randomiseeritud kontrollitud uuring	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad ^h	Uuritavaid n = 146 (sekkumisrühmas 72 ja võrdlusrühmas 74). Sekkumisrühmas vähenes valutugevus [kohandatud keskmine muutus (standardviga, ingl standard error, SE)] võrreldes uuringu algusega 12,6 (2,7) punkti ning võrdlusrühmas 4,8 (2,9) punkti. Muutuse erinevus uuringurühmade vahel ei olnud aga statistiliselt oluline ei 6. ega 3. uuringukuul – kohandatud erinevused vastavalt - 7,81 (95% CI -15,7 kuni 0,10) ning -1,05 (95% CI -7,87 kuni 5,78). Tulemused ei muutunud oluliseks ka mitmese imputeerimise järgselt.	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE

TRITSÜKLILISED ANTIDEPRESSANDID (imipramiin) vs AKTIIVNE KONTROLLRAVIM (tolterodiin): valutugevus, hinnatuna NRS-iga (numeric rating scale 0-10) 2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist

Tõenduse kvaliteedi hindamine							Sekkumise mõju	Tõendatuse aste	Tulemusnäitaja olulisus
Uuringute arv	Uuringu-kavand	Nihke tõenäosus	Mittekoos-kõlaligus	Kaudsus	Ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ⁵	randomiseeritud kontrollitud uuring	väga tõsine ⁱ	ei ole tõsine	tõsine ^j	ei ole tõsine	puuduvad	Uuritavateks (n = 50) kroonilise mittespetsiifilise alaseljavaluga patsiendid. Uuritavate jaotumise kohta uuringurühmadesse vahel (n) andmeid esitatud ei ole. Manustati vaid 1 ravimiannus (imipramiin 75 mg või tolterodiin 1 mg) ning tulemus hinnati 30-minutilise intervalliga kokku 2 tunni jooksul. Imipramiin ei vaigistanud alaseljavalu võrdlusravimist statistiliselt oluliselt erinevalt ühelgi mõõtmishetkel, ei istuvas ega lamavas asendis. Lamavas asendis oli valutugevus imipramiinirühmas uuringu alguses 4,2 ja 2-tunnil 2, 6 ning võrdlusrühmas vastavalt 4,0 ja 2,5 -- sekkumise mõju 0,02 (95% CI - 0,51 kuni 0,56), joint p = 0,950).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
TRITSÜKLILISED ANTIDEPRESSANDID vs PLATSEEBO: psühholoogiline distress, hinnatuna Beck Depression Inventory (BDI, vahemik 0-63,5) alusel kuni 4. kuul (k.a)									
2 ^{1,2,a}	randomiseeritud kontrollitud uuringud	tõsine ^d	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad	2 uuringut (n = 118). Keskmine psühholoogiline distress kontroll- ehk platseeborühmas 11.84. Keskmine psühholoogiline distress sekkumisrühmas oli 1,75 võrra suurem (95% CI 0,05 võrra madalam kuni 3,56 võrra suurem).	⊕⊕⊕○ MÕÕDUKAS	KRIITILINE
TRITSÜKLILISED ANTIDEPRESSANDID vs PLATSEEBO: psühholoogiline distress, hinnatuna State-Trait Anxiety Inventory (STAI, vahemik 20-80) alusel kuni 4. kuul (k.a)									
1 ¹	randomiseeritud kontrollitud uuring	väga tõsine ^{d,k}	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine ^l	puuduvad	1 uuring (n = 78). Keskmine psühholoogiline distress kontroll- ehk platseeborühmas oli -0,62. Keskmine psühholoogiline distress sekkumisrühmas oli 2,59 võrra suurem (95% CI 1,28 võrra madalam kuni 6,46 võrra suurem).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
TRITSÜKLILISED ANTIDEPRESSANDID vs PLATSEEBO: funktsioonivõime, hinnatuna Oswestry Disability Index'i (ODI) ja Beck Depression Inventory alusel 2-nädalase ravi järel									
1 ³	randomiseeritud kontrollitud uuring	tõsine ^e	ei ole tõsine	tõsine ^f	tõsine ^g	puuduvad	Väike randomiseeritud cross-over uuring, milles võrreldi morfiini, nortriptüliini ja nende kombinatsiooni ning aktiivse platseebo (benstropiini) mõju lumbaarse radikulopaatiaga patsientidel. Kõik 4 ravivarianti läbis vaid 28 uuritavat. Kohandatud mudelist (linear mixed model) selgus, et ravi(m) ei omanud funktsioonivõime muutumisel statistiliselt olulist tähtsust (vastavalt BDI p=0,15 ja ODI p=0,082).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
TRITSÜKLILISED ANTIDEPRESSANDID (amitriptüliin) vs AKTIIVNE KONTROLLRAVIM (benstropiin): funktsioonivõime, hinnatuna Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) alusel (millel suurem skoor näitab suuremat häiret) 3. ja 6. kuul									
1 ⁴	randomiseeritud kontrollitud uuring	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad ^h	Uuritavaid n = 146 (sekkumisrühmas 72 ja võrdlusrühmas 74). Funktsioonivõime muutuse osas ei olnud erinevus uuringurühmade vahel 6. kuul statistiliselt oluline (kohandatud erinevus -0,98 (95% CI - 2,42 kuni 0,46)). Samas 3. kuul oli sekkumis- ja kontrollrühma RMDQ-skoori muutuse erinevus statistiliselt oluline: -1.62 (95% CI -2,88 kuni -0,36) statistiliselt oluline.	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	KRIITILINE

TRITSÜKLILISED ANTIDEPRESSANDID vs PLATSEEBO: kõrvaltoimed kuni 4. kuul (k.a)

Tõenduse kvaliteedi hindamine							Sekkumise mõju	Tõendatuse aste	Tulemusnäitaja olulisus
Uuringute arv	Uuringu-kavand	Nihke tõenäosus	Mittekoos-kõlaligus	Kaudsus	Ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ¹	randomiseeritud kontrollitud uuring	tõsine ^d	ei ole tõsine	ei ole tõsine	tõsine ^l	puuduvad	1 uuring (n = 78). Kõrvaltoimete tekke tõenäosus sekkumisrühmas RR = 1,02 (95% CI 0,78 kuni 1,33). Tõenäosus kontrollrühmas 725-l 1000 uuritava kohta ning sekkumisrühmas 14-l juhul rohkem 1000 kohta (95% CI 160-l juhul vähem kuni 239 juhul rohkem).	⊕⊕○○ MADAL	OLULINE ^m

TRITSÜKLILISE ANTIDEPRESSANDID vs PLATSEEBO: kõrvaltoimete esinemine 2-nädalase ravi jooksul

1 ³	randomiseeritud kontrollitud uuring	tõsine ^e	ei ole tõsine	tõsine ^f	tõsine ^g	puuduvad	Väike randomiseeritud cross-over uuring, milles võrreldi morfiini, nortriptüliini ja nende kombinatsiooni ning aktiivse platseebo (benstropiini) mõju lumbaarse radikulopaatiaga patsientidel. Kõik 4 ravivarianti läbis vaid 28 uuritavat. Esitati andmed vaid nende kõrvaltoimete kohta, mida esines vastavat ravi saanuist vähemalt 5%-l. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli uuringurühmades järgmine: platseebo 50%, nortriptüliin 68%, kombinatsioonravi 89% ning morfiin 93%. Ravihälvemuse arv (number needed to harm, NNH) oli ravi korral morfiiniga 10, nortriptüliiniga 30 ning kombinatsioonraviga 11.	⊕○○○ VÄGA MADAL	OLULINE ^m
----------------	-------------------------------------	---------------------	---------------	---------------------	---------------------	----------	---	--------------------	----------------------

TRITSÜKLILISE ANTIDEPRESSANDID (amitriptüliin) vs AKTIIVNE KONTROLLRAVIM (benstropiin): kõrvaltoimed, hinnatuna UKU Side-Effects Rating Scale'i alusel 6. kuul

1 ⁴	randomiseeritud kontrollitud uuring	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	ei ole tõsine	puuduvad ^h	Uuritavateks n = 146 (sekkumisrühmas 72 ja võrdlusrühmas 74). Kõrvaltoimete tõttu katkestas uuringu mõlemas uuringurühmas 9 (12%) uuritavatest ($\chi^2 = 0,004$; $p = 0,95$). 6. kuul mõõdukaid kuni tõsiseid kõrvaltoimeid raporteerinud uuritavate osakaalus uuringurühmade vahel statistiliselt olulist erinevust ei olnud -- sekkumisrühmas 26% ja võrdlusrühmas 32% ($\chi^2 = 0,32$; $p = 0,58$). Lisaks näitas uuring uuritavate uneaja piknemist 6 kuu jooksul. Sekkumisrühmas pikenes see statistiliselt oluliselt rohkem kui võrdlusrühmas --6. kuul raporteeris uneaja piknemist 55% sekkumis- ja 16% võrdlusrühmauuritavatest ($\chi^2 = 15,4$; $p < 0,001$).	⊕⊕⊕⊕ KÕRGE	OLULINE ^m
----------------	-------------------------------------	---------------	---------------	---------------	---------------	-----------------------	---	---------------	----------------------

TRITSÜKLILISE ANTIDEPRESSANDID (imipramiin) vs AKTIIVNE KONTROLLRAVIM (tolterodiin): kõrvaltoimed, hinnatuna 2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist

1 ⁵	randomiseeritud kontrollitud uuring	very serious ⁱ	ei ole tõsine	serious ^j	ei ole tõsine	puuduvad	Uuritavateks (n = 50) kroonilise mittespetsiifilise alaseljavaluga patsiendid. Uuritavate jaotumise kohta uuringurühmadesse vahel (n) andmeid esitatud ei ole. Manustati vaid 1 ravimiannus (imipramiin 75 mg või tolterodiin 1 mg) ning tulemus hinnati 30-minutilise intervalliga kokku 2 tunni jooksul. Imipramiini rühmas esines 2. tunnil hinnatuna statistiliselt oluliselt rohkem iiveldust ja pearinglust. Samas esitavad autorid andmed vaid kõrvaltoimete tugevuse kohta (keskmise, standardhälve), mitte aga nende esinemissageduse kohta kummaski uuringurühmas.	⊕○○○ VÄGA MADAL	OLULINE ^m
----------------	-------------------------------------	---------------------------	---------------	----------------------	---------------	----------	--	--------------------	----------------------

CI: confidence interval, eesti k usaldusvahemik

Selgitused

a. Lisaks oli alaseljavaluga patsientidel tritsükliliste antidepressantide (võrdluses platseeboga) mõju uuritud veel ka Jenkins 1976 [Jenkins DG, Ebbutt AF, Evans CD. Tofranil in the treatment of low back pain. Journal of International Medical Research. 1976; 4(2 Suppl.):28-40], kuid selle uuringu tulemusi ei olnud võimalik metaanalüüsi kaasata. Antud tabelis ei ole Jenkinsi jt uuringu tulemusi ka eraldi esitatud, sest uuring pärineb aastast 1976.

b. Lisaks oli alaseljavaluga patsientidel tritsükliliste antidepressantide (võrdluses platseeboga) mõju uuritud veel ka Alcock 1982 [Alcock J, Jones E, Rust P, Newman R. Controlled trial of imipramine for chronic low back pain. Journal of Family Practice. 1982; 14(5):841-846], kuid muu (lisa-) ravi ning tulemusnäitajate kohta esitatud info ei olnud piisav, et seda arvestada.

- c. Andmed Alcock 1982, Atkinson 1998, Goodkin 1990 ning Jenkins 1976 kohta pärinevad algselt National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ravijuhendist: Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline [NG59]. Published date: November 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>
- d. Lubatud väga mitmekesine muu (sh farmakoloogiline) ravi nii sekkumis- kui kontrollrühmas.
- e. Suur väljalangevus uuringust. Samas ütlevad uurijad, et lõpuks analüüsi kaasatud ei erinenud olulisel määral algselt randomiseeritud. Tegemist oli cross-over uuringuga, mis tähendab, et uuringus lõpuni osalenud tarvitasid kõiki ravimeid (või nende kombinatsiooni). Lisaks uuringu tulemused esitatud valikuliselt.
- f. Uuringusse kaasati (ja esamseks tulemusnäitajaks oli) jalga kiirgav valu. Kaasati lumbaarse radikulopaatiaga patsiendid.
- g. Väike valim (n = 28), ebatäpsed hinnangud (tulemustel laiad 95% usaldusvahemikud).
- h. Platseebo asemel kasutati võrdlusravimina benstropiini, millel on amitriptüliiniga sarnased kõrvaltoimed (nt suukuivus), samas ei ole teada mõju kroonilisele valule, mistõttu selle kasutamist võib pidada uuringu tugevuseks
- i. Uuritavate jagamine uuringurühmadesse ning väljalangemised ebaselge (ei aita ka artiklis joonis 1), mistõttu ei ole selge, kuidas/kas uuritavsd kõigis etappides randomiseeriti ning kes ja mis põhjustel uuringust välja langes ning kuivõrd seda andmeanalüüs arvestati.
- j. Hinnati ravimi ühe annuse mõju ja 2 tunni jooksul, mis ei anna mingit püüti ravikuuri mõjust.
- k. Valkuline tulemuste esitamine.
- l. Usaldusvahemik (CI) ületas 1 MID (minimal important difference).

Kasutatud kirjandus

1. Atkinson JH, Slater MA, Williams RA, Zisook S, Patterson TL, Grant I et al. A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain*; 1998.
2. Goodkin K, Gullion CM, Agras WS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of trazodone hydrochloride in chronic low back pain syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*.; 1990.
3. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain*; 2007.
4. Urquhart DM, Wluka AE, van Tulder M, Heritier S, Forbes A, Fong C, Wang Y, Sim MR, Gibson SJ, Arnold C, et al. Efficacy of Low-Dose Amitriptyline for Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*; 2018.
5. Schliessbach J, Siegenthaler A, Bütkofer L, Limacher A, Juni P, Vuilleumier PH, Stamer U, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Effect of single-dose imipramine on chronic low-back and experimental pain. A randomized controlled trial.. 2018; *PLoS One*.