

Bolestivé diabetické neuropatie

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN, Plzeň

Bolestivá diabetická neuropatie je častá a je spojena se signifikantním zhoršením kvality života. Nejčastější formou je distální symetrická polyneuropatie a bolestivé symptomy jsou důsledkem poškození tenkých vláken. Méně časté jsou akutní a atypické bolestivé neuropatie. Léčba pacientů s bolestivou neuropatií je obtížná, musí být individualizována a je nutné vzít v úvahu přítomné komorbidity i další faktory. Farmakoterapie představuje nejvýznamnější možnost léčby chronické neuropatické bolesti. Mezi současné léky první volby s prokázanou účinností u bolestivé neuropatie patří tricyklická antidepresiva (amitriptylin, nortriptylin), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI – duloxetin a venlafaxin) a antikonvulziva pregabalin a gabapentin. Opioidy, kyselina thioktová a deriváty kyseliny valproové jsou doporučovány jako druhá volba léčby.

Klíčová slova: neuropatická bolest, farmakoterapie, tricyklická antidepresiva, duloxetin, pregabalin.

Painful diabetic neuropathy

Painful diabetic neuropathy is common and is associated with significant reduction in quality of life. A distal and symmetric peripheral neuropathy is the most frequent form, and small fiber damage is thought to result in painful symptoms. The much less common though well recognized are acute painful and atypical neuropathies. Management of the patient with painful neuropathy is difficult, must be tailored to individual requirements, taking into consideration comorbidities and other factors. Pharmacological management represents the most important therapeutic option for chronic neuropathic pain. Current first-line agents with proven efficacy for painful neuropathies are tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI – duloxetine and venlafaxine) and the anticonvulsants pregabalin and gabapentin. Second line approaches include use of opioids, thiocetic acid and sodium valproate.

Key words: neuropathic pain, pharmacotherapy, tricyclic antidepressants, duloxetine, pregabalin.

Neurol. praxi 2012; 13(1): 17–20

Seznam zkratk:

DK – dolní končetiny

HK – horní končetiny

EMG – elektrofyziologické vyšetření

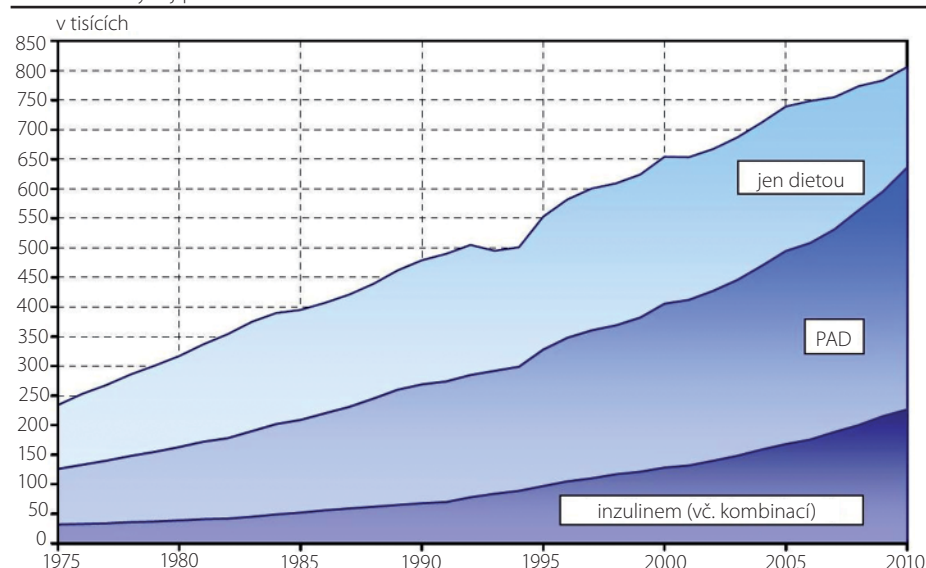
Diabetes mellitus je v současné době celosvětově nejčastější příčinou polyneuropatie. Prevalence diabetu je asi 5–7% populace a stoupá s přibývajícím věkem. U osob starších 64 let se vyskytuje v 10%, pod 45 let jen asi v 0,8%. Skutečná prevalence však bude pravděpodobně daleko vyšší, protože mnoho případů je dlouho nerozpoznaných. Počet léčených diabetiků v posledních letech trvale stoupá. V roce 2010 bylo v ČR dispenzarizováno 7,65% populace, přičemž v roce 2000 to bylo jen 6,3% (obrázek 1). Prevalence **diabetické neuropatie** je podle různých sdělení velmi různá, záleží na daných kritériích, ale v průměru se postupně vyvine asi u 50% všech diabetiků. Bolesti se vyskytují u 35–60% pacientů s klinicky manifestní neuropatií, ale až 20% nemocných může mít bolesti i bez manifestní neuropatie (Bril et al., 2011; Pluijms et al., 2011; Tesfaye et al., 2011). Diabetická neuropatie je heterogenní skupina poruch, které se podle typu poškození a lokalizace dělí na formy symetrické a fokální (multifokální) (Mazanec a spol., 2009; Vondrová, 2010; Ehler, 2010).

Chronická distální symetrická polyneuropatie je nejčastější a také nejzávažnější typ, představuje více než 3/4 všech diabetických neuropatií

(Pluijms et al., 2011). Existuje asi 50% riziko, že se u diabetika během života vyvine tento typ polyneuropatie a 20% z nich bude symptomatických. Dominuje senzitivní poškození dolních končetin (DK), později i horních končetin (HK). Při převažujícím poškození **tenkých vláken** (pro bolest a teplo) jsou hlavním příznakem často bolesti, které mohou být tupé, hluboké, „bolesti kostí“, ale někdy i palčivé, lancinující. Tenká myelinizovaná vlákna A δ zodpovídají především za percepci chladu a ostré bolesti (píchnutí), nemylinizovaná vlákna C za percepci tepla a jiných typů bolesti. Při vyšetření zjistíme

poruchu citlivosti pro bolest, teplo, lehkou poruchu taktilního citlivosti, ale vibrační citlivost i myotatické reflexy jsou normální a rovněž standardní elektrofyziologické vyšetření (EMG) je normální. Poškození tenkých vláken může předcházet rozvoji typické neuropatie, do určité míry i proto, že tenká vlákna tvoří většinu vláken v periferních nervech (Ziegler, 2009; Malik et al., 2011). Pokud neuropatie postihne výhradně či predilekčně tenká nervová vlákna, uplatňuje se v diagnostice hlavně testování termického prahu a hodnocení intraepidermálních nervových vláken v kožní biopsii (Moravcová a Bednařík, 2006). V běž-

Obrázek 1. Vývoj počtu diabetiků v ČR



Obrázek 2. Tip Therm k vyšetření tepelné diskriminace

né praxi je užitečné jednoduché testování tepelné diskriminace pomocí Tip Therm pomůcky (obrázek 2) (Viswanathan et al., 2002). Má dvě plošky, jednu plastovou, která je při běžné pokojové teplotě normálně vnímána jako teplá, druhou kovovou, která je vnímána jako studená.

Při převažujícím postižení **silných vláken** (pro vnímání vibrace a polohocitu) vznikají nebolestivé parestezie, zjistí se porucha vibračního citu, polohocitu a pohybecitu, lehká porucha taktálního citu a jsou sníženy nebo vyhaslé myotatické reflexy.

Bolestivá diabetická neuropatie je důsledkem postižení tenkých vláken. **Typická** bolestivá diabetická neuropatie vzniká u déletrvajícího diabetu (důsledek chronické hyperglykémie spolu s metabolickými poruchami a kardiovaskulárními rizikovými faktory) a přítomnosti chronické distální symetrické polyneuropatie. Věk a trvání diabetu se považují za hlavní rizikové faktory, ale jako možné spolupůsobilé vlivy při rozvoji neuropatie se uvádějí i kardiovaskulární rizikové faktory (hypertenze, hyperlipidémie, kouření aj.) (Ziegler, 2008; Dyck et al., 2011; Yagihashi et al., 2011). Bolesti jsou typicky v klidu, často horší v noci a mívají neuropatický charakter (alodynies, hyperalgie, pálení aj.). Naopak u spinální stenózy, která může být současně přítomna, jde typicky o neurogení klaudikace při chůzi. V diferenciální diagnóze je nutno odlišit i syndrom neklidných nohou (restless legs syndrome), kde nejde o bolesti, ale nepříjemný pocit, který může i imponovat jako parestezie nebo dysestezie a nutí nemocného k pohybu, kdy ustoupí. Chybou může být také považovat bolesti za důsledek diabetické angiopatie, i když ischemickou chorobu dolních končetin je třeba u diabetiků vždy brát v úvahu. K bolestem při angiopatii dochází až při stenotických změnách > 70 % (Hartemann et al., 2011).

Jsou popisovány i **atypické formy**, které mají akutní nebo subakutní začátek, monofázický i fluktuující průběh a nejsou přímo vázány na chronickou hyperglykémii. Bolestivé neuropatie mohou být i u pouze porušené glukózové tolerance nebo jen lehce zvýšené glykémie na lačno (Veves et al., 2008).

Méně časté jsou **akutní bolestivé neuropatie** (dříve také nazývané rychlé reverzibilní projevy – rapid reversible phenomena) (Dabby et al., 2009; Gemignani, 2009; Gibbons a Freeman, 2010). **Neuropatie indukovaná léčbou** (treatment-induced diabetic neuropathy) se může vyskytnout v souvislosti se zahájením intenzivní léčby inzulinem (někdy se také nazývá inzulinová neuropatie), ale může se vyskytnout i při perorální medikaci. Palčivé bolesti nebo dysestezie distálně na DK se objeví po nasazení léčby a rychlé korekci glykémie. Bolesti mohou přetrvávat týdny i měsíce. Druhým typem je **hyperglykemický typ** u nemocných se špatně kompenzovaným diabetem, typicky např. u diabetu 1 typu po diabetické ketoacidóze. Distální senzitivní příznaky (bolesti nebo parestezie) většinou brzy odezní při dosažení euglykémie. Rychlost úpravy nasvědčuje tomu, že zřejmě nepůjde o strukturální morfologické změny na periferním nervu (Tsfaye et al., 2011).

Vzácnou jednotkou akutní bolestivé neuropatie je **diabetická neuropatická kachexie**. V popředí symptomatiky je progredující úbytek hmotnosti s relativně akutním začátkem různých lokalizovaných nebo difúzních bolestí, často bez dalších zjevných projevů neuropatie. Mohou být intenzivní palčivé bolesti, zejména v DK a především v noci. Typická bývá výrazná kontaktní hyperestézie kůže, která obtěžuje nemocné při nošení oděvu i kontaktu s ložním prádlem. Oproti distální symetrické senzitivní neuropatii porucha citu progreduje na celé DK

a někdy i na hrudník a HK. Obvykle se rozvíjí u špatně kompenzovaných diabetiků a po kompenzaci se upraví, i když často až za několik měsíců.

Fokální torakoabdominální neuropatie mají v popředí své symptomatiky hlavně pozitivní senzitivní příznaky, zejména bolesti. Častý je náhlý začátek bolesti v hrudní páteři, boku, v krajně žeber nebo horní části břicha. Bolest není ovlivňována pozicí těla, kašlem, fyzickou aktivitou ani jídlem, což pomůže při diferenciální diagnostice proti jiné etiologii – kardiopulmonální nebo i vertebrogení. Vždy je nutno vyloučit jiné patologické procesy v oblasti páteře a míchy, ale i zánětlivou etiologii např. u neuroborreliózy. Bolesti mohou trvat týdny i několik měsíců, úprava je pozvolná, ale prognóza většinou příznivá. Neurologický nález může být velmi chudý, jen lokalizovaná porucha citu – hyp-estézie nebo hyperestézie v oblasti hrudních nebo břišních segmentů, ale i segmentální oslabení břišních svalů.

Proximální diabetická amyotrofie (nazývaná také diabetická lumbosakrální radikuloplexopatie, diabetická polyradikulopatie) se vyskytuje se hlavně v 6. a 7. dekádě života a nezáleží na době trvání diabetu. Bývá jednostranná i oboustranná, ale vždy asymetrická a silně bolestivá. Vzniká v průběhu několika dnů i týdnů, začíná typicky bolestmi, někdy tupými, jindy ostrými, palčivými v oblasti kyčle, stehna, někdy i v kříži. Kromě bolesti se poměrně rychle rozvíjejí atrofie a svalová slabost, obvykle během několika dnů ale i týdnů. Postihuje nejvíce svalstvo lumbálního pletence, iliopsoas, stehenní svalstvo, kvadriceps, adduktory, ale i gluteální svaly a někdy i oblast bérce, extenzory na přední straně. Prognóza je příznivá, ale úprava může trvat i více jak 1 rok.

Základem **léčby** každé manifestní diabetické neuropatie je **metabolická kompenzace** a snaha o normalizaci glykémie. Kompenzovaný diabetik by měl mít glykovaný hemoglobin (HbA1c) pod 4,5 % (resp. 43–53 mmol/mol podle nových jednotek), glykémii na lačno pod 6 mmol/l a po jídle pod 8 mmol/l. U diabetu typu 1 je prokázáno, že intenzivní léčba diabetu redukuje rozvoj neuropatie. U diabetu typu 2, kterých je ovšem výrazná většina, jsou výsledky velmi variabilní a intenzivní léčba buď neměla žádný, nebo pouze částečný vliv na progresi neuropatie (Edwards et al., 2008; Ziegler, 2008). Přesto se stále kompenzace diabetu považuje za zásadní. Symptomatická léčba je významná u bolestivých diabetických neuropatií.

Farmakoterapie neuropatické bolesti není ani v současné době zcela uspokojivá, signifikantní úlevu dosáhne podle některých údajů méně než polovina nemocných. V současné době je k dispozici několik doporučení pro léčbu neuro-

patické bolesti, které byly vypracovány na základě průkazných výsledků (evidence-based medicine). Jde o doporučení Evropské federace neurologických společností (Attal et al., 2010), Mezinárodní asociace pro studium bolesti (Dworkin et al., 2007; Finnerup et al., 2010) a i zcela recentní český standard (Bednařík et al., 2011) (tabulka 1). Doporučení Americké akademie pro neurologii (Brill et al., 2011) a Torontského expertního panelu (Tesfaye et al., 2011) jsou zaměřena jen na bolestivou diabetickou neuropatii. Vzhledem k tomu, že všechna doporučení vycházejí z výsledků provedených klinických studií, nejsou mezi jednotlivými doporučeními zásadní rozdíly.

Tricyklická antidepresiva (TCA) patří stále ke zlatému standardu při léčbě neuropatické bolesti. Kromě základního mechanismu jejich efektu – blokády zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu – k jejich účinnosti u neuropatické bolesti může přispívat i interakce s natriovými kanály a NMDA receptory. Začíná se obvykle **amitriptylinem**, vždy malými dávkami 12,5–25 mg na noc, čímž se překlene počáteční tlumivý efekt. Dávky se postupně zvyšují podle tolerance, pomalu, obvykle v týdenních intervalech. Bohužel nežádoucí účinky TCA jsou poměrně časté (sucho v ústech, tachykardie, obtíže i retenci moče, u starších osob i poruchy kognitivních funkcí, arytmie a posturální hypotenze). Americká geriatrická společnost proto nedoporučuje užívat TCA u starších nemocných, zejména ≥ 75 let. Z **antidepresiv typu SNRI**, kombinovaných inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, byl pozitivní efekt u bolestivé diabetické neuropatie publikován u duloxetinu a venlafaxinu.

Výsledky tří studií prokázaly, že **duloxetin** je účinný u bolestivé diabetické neuropatie a přibližně 50% pacientů dosáhne alespoň 50% redukci bolesti (Lunn et al., 2009; Tesfaye et al., 2011; Marcus, 2011). Doporučuje se pomalá titrace od 30 mg/d na běžnou terapeutickou dávku 60 mg 1 x d. Duloxetin je obecně dobře tolerován a mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, somnolence, zácpa, mohou se také vyskytnout závratě, sucho v ústech nebo nechutenství (Hall et al., 2010). U nemocných, kteří neodpovídají dostatečně na dávku 60 mg/d je možno zvýšit i na 2 x d (120 mg/d) a je možno docílit efekt u dalších 30% pacientů (Skljarevski et al., 2009). Kontraindikací jsou jaterní poruchy, renální insuficience (clearance kreatininu < 30 ml/min) a glaukom. Při srovnání měl duloxetin i amitriptylin podobné výsledky na redukci bolesti, přestože byly v dané studii podávány relativně malé dávky (duloxetin maximálně 60 mg a amitriptylin 50 mg). Dobrý efekt

byl u duloxetinu u 59% pacientů, u amitriptylinu u 55% (Boulton, 2011).

Mezi další možnosti léčby první volby patří **modulátory α_2 - δ podjednotky kalciových kanálů**, mezi které patří gabapentin a zejména pregabalin. Modulací napětím řízených Ca^{2+} kanálů redukuje influx kalcia do terminálního neuronu, a tím sekreci excitačních mediátorů (zejména glutamátu, noradrenalinu, serotoninu, dopaminu a substance P). Počáteční dávka **gabapentinu** je 300 mg/d, během týdne se doporučuje zvyšovat až na 900 mg, maximální dávka dle tolerance bývá 1 600 až 2 400 mg/d. Mezi nežádoucí účinky patří hlavně somnolence, závratě a někdy ataxie.

Pregabalin má podobný farmakologický profil, ale 6 x silnější vazebnou afinitu na α_2 - δ podjednotku a výhodnější farmakokinetiku, což umožňuje používat nižší dávky a pouze 2 x d. Používá se v dávkách 150–600 mg/d, efekt je závislý na dávce (dávka 150 mg/d je většinou nedostatečná) a průměrná doba do signifikantní redukce bolesti bývá 4–5 dnů. Data ze sedmi randomizovaných kontrolovaných studií potvrdily účinnost i bezpečnost pregabalinu (Freeman et al., 2008). Nejčastější nežádoucí účinky při terapii pregabalinem jsou závratě, ospalost, sucho v ústech a periferní otoky a jejich výskyt je závislý na dávce.

Při nepřímém srovnání duloxetinu a pregabalinu nebyl zjištěn rozdíl v průměrném 24 h skóre bolesti. Byl ale rozdíl ve Škále celkového klinického dojmu (*Clinical Global Impression* – CGI) a Škále celkového hodnocení dojmu změny pacientem

(*Clinical Global impression of Change*) ve prospěch pregabalinu. Naopak při hodnocení výskytu závratí byl preferován duloxetin (Quilici et al., 2009). Pregabalin, ale i duloxetin může mít efekt i tam, kde předchozí gabapentin v léčbě selhal nebo měl jen nedostatečný efekt (Tanenberg et al., 2011).

Ve dvou studiích byla prokázána redukce bolesti u derivátů kyseliny valproové (Brill et al., 2011)

Jako druhou volbu je možno použít **kyselinu thioktovou** (alfa-lipoovou), antioxidant s účinky koenzymu mitochondriálních multienzymových komplexů. Doporučuje se počáteční infúzní forma s denní dávkou 600 mg 2–3 týdny, po které následuje perorální léčba několik týdnů (Ziegler, 2009).

Opioidy jsou považovány za léky druhé až třetí volby, ale mohou některým pacientům významně pomoci, některé typy neuropatických bolestí jsou opioid-senzitivní. Přednost mají mírné opioidy (kodein, tramadol) a ze silných opioidů agonisté μ receptorů (morfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon). Jako 3. volbu lze použít také bupropion (inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu) nebo dextrometorfan (antagonista NMDA receptorů).

U neuropatické bolesti, která je lokalizována na malou oblast, je vhodná **lokální léčba**. Výhodou je podstatně menší výskyt nežádoucích účinků a možnost kombinace se systémovou léčbou. Jako 1. volba, zejména při alodynii, je k dispozici 5% **lidokainová náplast**, možností druhé volby je 8% **capsaicinová náplast**.

Tabulka 1. Doporučená léčba bolestivé diabetické neuropatie podle českého standardu (Bednařík et al., 2011)

Bolestivý syndrom	Doporučené léky 1. volby	Doporučené léky 2. a 3. volby
Bolestivé diabetické neuropatie	TCA (amitriptylin, nortriptylin), modulátory kalciových kanálů (pregabalin gabapentin), SNRI (duloxetin, venlafaxin)	opioidy, tramadol, kyselina thioktová, deriváty kyseliny valproové
TCA – tricyklická antidepresiva; SNRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu		

Tabulka 2. Léčba bolestivé neuropatie s přihlédnutím ke komorbiditám, nežádoucím účinkům a metabolismu léků (Ziegler, 2009)

	Duloxetin	Pregabalin	TCA	Opioidy	kys. thioktová
Deprese	+	n	+	n	n
Obezita	n	-	-	n	n
Anxiózní poruchy	+	+	?	?	?
Poruchy spánku	+	+	+	+	?
ICHS	n	n	-	n	n
Autonomní neuropatie	?	?	-	-	+
Glykémie na lačno	(-) *	n	(-) *	?	n**
Jaterní poruchy	-	n	§	§	n
Renální insuficience	-	úprava dávky	§	§	n
Lékové inertakce	-	n	-	n	n
Vliv: + příznivý; – nepříznivý; n – neutrální; ? – není známo; * možné mírné zvýšení; ** možné mírné snížení; § závisí na individuálním léku; ICHS – ischemická choroba srdeční					

Základní zásady symptomatické léčby neuropatické bolesti:

- zvolit lék první volby podle žádaného efektu i možných nežádoucích účinků („*risk and benefit ratio*“). Vždy vzít v úvahu případné komorbidity – tabulka 2
- podávat léky v dostatečné dávce. Začít vždy malou dávkou, kterou lze postupně a pomalu zvyšovat („*start low, go slow*“); neúčinnost léku konstatovat až při dosažení terapeutické dávky
- pokud se přidává další lék, tak vždy pouze jeden; kombinaci léků však můžeme někdy docílit větší efekt nežli při izolované medikaci

Literatura

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–1123.
2. Bednářik J, Ambler Z, Opavský J, Keller O. Standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. Dostupný na: <http://www.czech-neuro.cz/att/s/o/9/phpso9CRP.pdf> nebo http://www.nrc.cz/files/NPBOL_VO-0-03.pdf.
3. Boulton AJM. Is duloxetine more effective than amitriptyline for painful diabetic neuropathy? *Curr Diab Rep* 2011; 11: 230–232.
4. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2011; 76: 1758–1765 (*Muscle Nerve* 2011; 6: 910–917).
5. Dabby R, Sadeh M, Lampi Y, Gilad R, Watemberg N. Acute painful neuropathy induced by rapid correction of serum glucose levels in diabetic patients. *Biomed Pharmacother* 2009; 63: 707–709.
6. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miasowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice ASC, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–251.
7. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620–628.
8. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573–581.
9. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacol Therapeut* 2008; 120: 1–34.
10. Ehler E. Neuropatická bolest u diabetické neuropatie. *Neurol. praxi* 2010; 11: 107–111.
11. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomised, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448–1454.
12. Gemignani F. Acute painful diabetic neuropathy induced by strict glycaemic control (“insulin neuritis”): The old enigma is still unsolved. *Biomed Pharmacother* 2009; 63: 249–250.
13. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010; 67: 534–541.
14. Hall JA, Wang F, Oakes TMM, Utterback BG, Crucitti A, Acharya N. Safety and tolerability of duloxetine in the acute management of diabetic peripheral neuropathic pain: analysis of pooled data from three placebo-controlled clinical trials. *Expert Opin. Drug Saf* 2010; 9: 525–537.
15. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, Said G, Richard JL. Painful diabetic neuropathy: Diagnosis and management. *Diabetes Metab* 2011; 37: 377–388.
16. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane database of systematic reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub2.
17. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodne D, Lauria G. On behalf of the Toronto consensus panel on diabetic neuropathy. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 678–684.
18. Marcus DA. Duloxetine use in painful conditions. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1333–1340.
19. Mazanec R, Bojar M, Nedělka T. Diabetická neuropatie z pohledu neurologa. *Neurol. praxi* 2009; 10: 378–383.
20. Moravcová E, Bednářik J. Diabetická neuropatie. *Neurol. praxi* 2006; 2: 99–103.
21. Pluijms W, Huygen F, Cheng J, Mekhail N, van Kleef M, van Zundert J, van Dongen R. 18. Painful diabetic polyneuropathy. *Pain Pract* 2011; 11: 191–198.
22. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, TK, Garcia-Cebrian A, Monz B. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurology* 2009; 9: 6.
23. Skljarevski V, Desai D, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ, Gross JL, Ziegler D. Evaluating the maintenance of effect of duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 623–631.
24. Tanenberg RJ, Irving GA, Risser RC, Ahl J, Robinson MJ. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 615–624.
25. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Backonja M, Vinik AI, Boulton AJM. On behalf of the Toronto expert panel on diabetic neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Reviews* 2011; 27: 629–638.
26. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med* 2008; 9: 660–674.
27. Viswanathan V, Snehalatha C, Seena R, Ramachandran A. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple procedure using thermal perception. *Postgrad Med J* 2002; 78: 541–542.
28. Vondrová H. Diagnostika a diferenciální diagnostika diabetické polyneuropatie. *Neurol. praxi* 2010; 11: 41–44.
29. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Invest* 2011; 2: 18–32.
30. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. How far have we come? *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 2): S255–S261.
31. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy. Advantage of novel drugs over old drugs?. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 2): S414–419.

Článek přijat redakcí: 5. 12. 2011

Článek přijat k publikaci: 16. 1. 2012

prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.

Neurologická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
ambler@fnmplzen.cz

