

Bolestivá diabetická neuropatie – léčba založená na důkazech

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc., MUDr. Jan Latta

Neurologická klinika PKN, a.s., a FZS, Univerzita Pardubice

Bolestivá diabetická neuropatie se vyskytuje u 16 % všech diabetiků a u 40–50 % diabetiků s prokázanou diabetickou neuropatií. V terapii neuropatické bolesti u bolestivé diabetické neuropatie se používají antidepresiva, antikonvulziva, opioidy, lokálně aplikované léky i další skupiny léků a non-farmakologické postupy. K objektivizaci průkazu redukce bolesti u diabetické neuropatie bylo provedeno více než 2 000 citací, článků či abstraktů, z nichž bylo vybráno 79 prací, které vyhovovaly přísným kritériím hodnotící komise (v rámci Americké neurologické asociace – AAN). Nejvyšší doporučení (úroveň A) získal pregabalin, pak duloxetin (s přihlédnutím k nežádoucím účinkům, úroveň B), dále venlafaxin, tricyklická antidepresiva, gabapentin, opioidy, kapsaicin. Je výhodná kombinace léků (např. s opioidy).

Klíčová slova: neuropatická bolest, diabetická neuropatie, antidepresiva, antikonvulziva, opioidy, lokální aplikace.

Painful diabetic neuropathy – evidence-based therapy

Painful diabetic neuropathy develops in 16 % of all diabetics and in 40–50 % of diabetics with previously diagnosed diabetic neuropathy. Various medicaments are used in treatment of neuropathic pain in painful diabetic neuropathy: antidepressants, anticonvulsants, opioids, topically administered drugs, other medicaments and non-pharmacological procedures. According to evidence of pain-relieving effects in painful diabetic neuropathy there were evaluated more than 2000 citations, the titles and abstracts of which 79 were chosen, that fulfilled all the criteria of evaluating panel (from AAN – American Academy of Neurology). The highest level of recommendation (level A) reached pregabalin, then duloxetine (with respect to its adverse events, level B), then venlafaxine, tricyclic antidepressants, gabapentin, opioids, capsaicin. The combination of drugs is successful (e.g. with opioids).

Key words: neuropathic pain, diabetic neuropathy, antidepressants, anticonvulsants, opioids, topical agents.

Neurol. praxi 2012; 13(5): 265–269

Seznam zkratk

AAN – Americká neurologická asociace
GABA – gama-amino-máslová kyselina
NMDA – N-metyl-D-aspartát
NNT – number needed to treat
TCA – tricyklická antidepresiva

Úvod

Diabetická neuropatie je nejčastější neuropatií, která vede k podstatnému snížení kvality života nemocných i k velké finanční zátěži jak zdravotního pojištění, tak i nemocného. Diabetická neuropatie představuje celé spektrum různých neuropatií, symetrické polyneuropatie i asymetrických plexopatií, radikulopatií či mononeuropatií, z nichž mnohé jsou provázeny neuropatickou bolestí. Diabetická neuropatie se vyskytuje asi u 50 % diabetiků s trváním diabetu 25 let. Bolestivá diabetická senzitivně-motorická distální polyneuropatie se vyskytuje asi u 16 % diabetiků typu 1 i 2, její závažnost bývá často podceňována a mnohdy nebývá cíleně léčena (ve 39 %). U diabetiků s diagnostikovanou diabetickou neuropatií se bolestivá forma vyskytuje u 40–50 %. Jedná se o distální neuropatii s primárním postižením těch nejdelších vláken, s postižením jak výhradně tenkých vláken, tak i s postižením

obou typů vláken (tenkých i silných). Projevuje se poruchou citlivosti na akrech dolních a později i horních končetin, při progresi dochází k poruše citlivosti na stehnech, pak na břiše pod pupkem, pak po stranách trupu a ještě později i na temeni hlavy. Vyskytují se nepříjemné parestzie a dysestezie, pocity tuposti kůže převážně akraálně na DK, pálení, píchavé algie léčebně obtížně ovlivnitelné, bolesti hlubších struktur nohou i rukou, pocity bolestivého chladu. Tyto potíže a bolesti se typicky více vyskytují v noci a vedou k poruše mobility, problémům v práci, k poruše spánku, nálady, pocitům beznaděje i k narušení sociálních aktivit (Kaur et al., 2011).

V terapii bolestivé diabetické neuropatie se používají farmakologické i nefarmakologické metody.

Vyšetření bolestivé diabetické neuropatie

V anamnéze je nezbytné zjistit co nejvíce parametrů týkajících se bolesti – začátek, charakter, trvání, intenzita, lokalizace bolesti, provokující faktory, manévry tišící bolest, léky ordinované pro zmírnění bolesti, dávky léků a jejich efekt. Bolest bývá provázena i pocity dyskomfortu, dysesteziemi i hypersteziemi. Motorická i senzitivní neurografie mají velký

význam pro stanovení diabetické neuropatie, avšak u bolestivé neuropatie s výhradním postižením tenkých vláken bývá normální neurografický nále. Motorická i senzitivní neurografie hodnotí především silná vlákna, která jsou sice porušena u bolestivé neuropatie s postižením tenkých i silných vláken, ale u formy s poruchou pouze tenkých vláken je nále. Při elektivním postižení tenkých vláken vykazuje vyšetření svalu jehlovou elektrodou normální nále. Vyšetření taktilního citlivosti (monofilamentem), diskriminačního citlivosti a vibračního citlivosti bývá normální. Vyšetření termických podnětů a kvantitativní testování citlivosti odhalí poruchy termických i algických (tenkých) vláken. Z neurofyzilogických vyšetření testují tenká vlákna laserem evokované senzitivní potenciály i testy hodnotící vegetativní funkce – sudomotorický kožní test, testy zaměřené na srdeční frekvenci.

Pro komplexní hodnocení neuropatické bolesti v rámci bolestivé diabetické neuropatie je však třeba zhodnotit efekt bolesti na člověka, zhodnotit kvalitu života. Existuje velký počet testů a škál, které hodnotí kvalitu spánku, výskyt anxiety, depresivity, vegetativní dysfunkce a celkovou kvalitu života (např. SF-36) (Freeman, 2009).

Tabulka 1. Doporučené léky a postupy v léčbě bolestivé diabetické neuropatie (dle Bril et al., 2011)

	Doporučené léky a dávky	Nedoporučené
Úroveň A	pregabalin, 300–600 mg/d	
Úroveň B	duloxetin, 60–120 mg/d venlafaxin, 75–225 mg/d amitriptylin, 25–100 mg/d gabapentin 900–3 600 mg/d natrium valproát, 500–1 200 mg/d tramadol, 210 mg/d oxycodon, 37–120 mg/d morfin sulfát, až do 120 mg/d kapsaicin, 0,075% krém, denně elektrická stimulace, perkutánní, 3–4 × do týdne	oxcarbazepin lamotrigine lacosamid clonidin pentoxifylin mexiletin magnetické pole terapie laserem Reiki terapie

Tabulka 2. Volba léku podle charakteru bolesti (volně dle Kaur et al., 2011)

Typ bolesti	Lék volby
píchnavá, pronikavá (lancinating)	amitriptylin
bolest s depresí	duloxetin
komplexní regionální bolestivý syndrom typu 2 (kauzalgie)	pregabalin, (carbamazepin)
hlodavá, trýznivá bolest s úzkostí (gnawing)	pregabalin, NSAID, opioidy
pálivá bolest, lokalizovaná (burning)	duloxetin, capsaicin lokálně

Základní patofyziologické mechanismy podílející se na bolesti u bolestivé diabetické neuropatie (Ambler, 2009; Baron et al., 2010).

Senzitizace

Při hyperexcitabilitě primárních aferentních nociceptorů dochází ke vzniku bolesti, a to na podkladě poškození periferních nervů (periferní senzitivace). V dalším průběhu vzniká hyperexcitabilita centrálních neuronů (centrální senzitivace). Vznikají spontánní výboje v průběhu axonů i v buňkách spinálních ganglií. Senzitizace je provázána nižším prahem aktivace, zvýšenou odpovědí na stimulaci i abnormální spontánní aktivitou.

Sympatický nervový systém

Jedná se o patologickou vazomotorickou odpověď, ať je to již vazokonstrikce na podkladě stimulace sympatiky či vazodilatace.

Role sodíkových kanálů

V místě poškození axonu se objevuje nakupe- ní iontových kanálů, které se pak šíří podél vláken. Toto nakupení sodíkových kanálů je provázáno ektopickými elektrickými výboji a hyperexcitabilitou, která vede ke vzniku skupinek výbojů, které směřují do zadních míšních rohů, které mění vrát- kový systém a vedou k uvolnění substance P.

Dlouhodobá potenciace

Déletrvající periferní hyperexcitabilita vede ke zvýšení centrální excitace s následnou aktivací N-metyl-D-aspartát (NMDA) receptorů, které jsou lokalizovány postsynapticky v zadních

míšních rozích. Aktivace NMDA receptorů vede k vzestupu glutamátu, následně pak synaptické potenciaci s vyšším postsynaptickými potenciály s delším trváním potenciace. Tento fenomén byl prokázán u většího počtu algických stavů.

Hodnocení efektu léků na neuropatickou bolest u bolestivé diabetické neuropatie

V současné době existuje celá řada studií zabývajících se efektem léků na potlačení neuropatické bolesti. Tyto studie jsou většinou multicentrické, mezinárodní, většinou kontrolované placebem a dvojitě zaslepené – pro nemocného i pro investigátora. Pokud jsou zachována striktní pravidla klinického hodnocení (např. systém randomizace nemocných, důsledné zaslepení) a studie se zúčastní a studii dokončí dostatečný počet nemocných, pak jsou po statistickém zpracování výsledky významné. Na podkladě těchto studií je možno hovořit o léčebném postupu založeném na důkazech (Bril et al., 2011)

Posouzení efektu různých léků na neuropatickou bolest je přesně definováno a kvantifikováno podle následujících zásad:

- podíl nemocných udávajících větší než 30%, event. 50% redukci bolesti proti základnímu vyšetření – tedy ještě před nasazením zkoumaného léku; bolest se hodnotí podle Likertovy škály (11 stupňová, 0–10) či VAS (vizuální analogová škála, 100 mm); srovnává se s placebem či komparátorem, to je lékem, který má již známou analgetickou účinnost
- procentuální změna vzhledem ke vstupnímu vyšetření a při srovnání s placebem

- redukce bolesti, která je kvantifikována podle jiné stupnice

Pro hodnocení výsledků jednotlivých studií je možno použít následující schéma. Efekt léku se vyhodnotí jako velký, když rozdíl redukce bolesti mezi skupinou léčenou aktivním lékem a skupinou, které bylo podáváno placebo, je nejméně 20% a NNT (number needed to treat) je pod 5. Efekt je střední, pokud rozdíl redukce bolesti je mezi 10% a 20% a NNT je nad 5. Efekt je malý, pokud je relativní rozdíl snížení bolesti pod 10% a NNT nad 10.

Pro skupinu studií, které používají parametr snížení bolesti ve vztahu ke vstupnímu vyšetření, používají Likertovu stupnici či VAS (Visual Analogue Scale) a srovnávají s placebem (bez léčby) či s komparátorem, je efekt léku hodnocen jako velký při redukcí bolesti o více než 30%, střední v rozsahu 15–30% a malý pod 15%. Pokud se používají jiné stupnice, pak se efekt léčby hodnotí stejným způsobem – rozdílem v% od základního vyšetření při vstupu do studie.

Komplexní posouzení účinku léku však nepočívá pouze na kvantifikaci redukce neuropatické bolesti, avšak vždy se ještě užívají další škály hodnotící kvalitu života – dotazník SF-36, poruchy spánku a další.

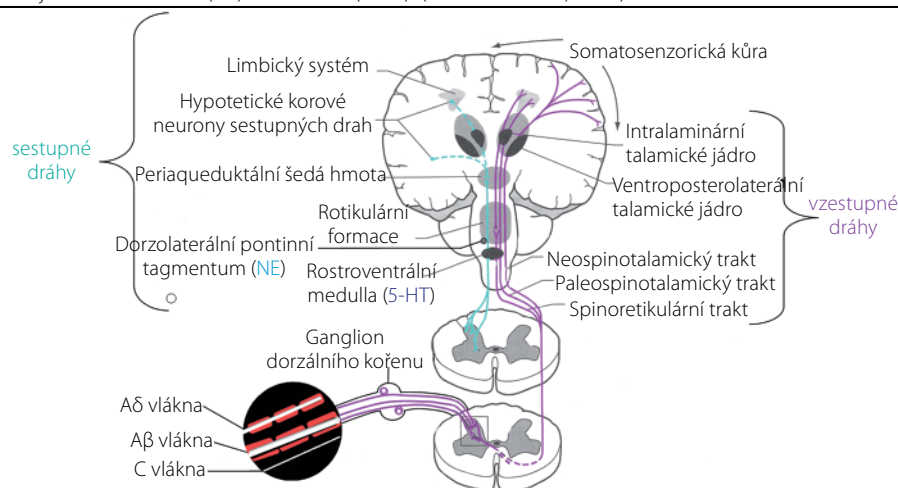
Byla provedena rozsáhlá rešerše literatury týkající se terapie bolestivé diabetické neuropatie. Bylo nalezeno 2 234 citací, článků a abstraktů, a z nich bylo vybráno 463 prací, jejichž abstrakta byla hodnocena a vybrána dvěma autory jako možné relevantní práce. Plné texty těchto prací pak byly podrobeny kritickému zhodnocení a z nich členové panelu vybrali 79 relevantních článků (AAN – American Academy of Neurology) (Bril et al., 2011)

Antidepresiva

V léčbě neuropatické bolesti u diabetické neuropatie se již od roku 1977 užívá amitriptylin. O něco později se objevily další tricyklická antidepresiva (TCA) s účinkem na neuropatickou bolest – imipramin, nortriptylin a desimipramin. Až mnohem později se zařadil do léčby bolestivé diabetické neuropatie duloxetin, pak venlafaxin – oba léky patřící do skupiny SNRI (inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu a noradrenalinu). Nakonec byly zkoušeny v indikaci neuropatické bolesti SSRI (inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu).

Effekt venlafaxinu hodnotily dvě studie. Studie třídy I hodnotila efekt léku jako středně významný (23% redukce proti placebu) a NNT bylo 5. Ve studii třídy II byl rovněž efekt středně velký (18% proti skupině placebo + gabapentin). Došlo i ke zlepšení kvality života (SF-36).

Obrázek 1. Fyziologie vnímání bolesti – vzestupné a sestupné dráhy. Mezi mediátory sestupných drah jsou noradrenalin (NE) i serotonin (5-HT). (volně dle Stern, 2004)



Ve třech studiích byl hodnocen účinek duloxetinu. Ve dvou studiích byl hodnocen jako malý a v jedné studii jako středně velký (26 %). Duloxetin rovněž zlepšil kvalitu života (dotazníky – SF-36 a EQ-5D) (Ziegler et al, 2007; Tanenberg et al., 2011).

Tři studie se týkaly efektu amitriptylinu a účinek byl hodnocen jako velký (43 %, 58 %, 63 %).

Ve dvou studiích byly hodnocena antidepresiva – imipramin a nortriptylin. Ve studii třídy III imipramin redukoval bolest o 47 % více než placebo. Kombinace amitriptylinu s flufenazinem vykazovala o 63 % vyšší redukci bolesti než placebo.

Antikonvulziva

Redukce neuropatické bolesti při podání antikonvulziv je zprostředkována různými mechanismy. Jedná se o blokádu natriových kanálů, potenciaci aktivity gama-amino-máselné kyseliny (GABA), ovlivnění kalciových kanálů, aplikaci antagonistů glutamátu na NMDA receptorech (N-metyl-D-aspartát).

Effekt pregabalínu byl testován ve 4 studiích (3 třídy I a 1 třídy II). Ve všech studiích byl prokázán efekt na redukci neuropatické bolesti u bolestivé diabetické neuropatie (24 %–50 %). Přitom ve studii se snížením bolesti o 50 % byla použita dávka 600 mg na den a NNT dosáhlo 4. Zlepšila se kvalita života, sociální funkce, duševní zdraví, vitalita a snížila se porucha spánku.

Gabapentin byl testován ve dvou studiích (1 třídy I a 1 třídy II) a byl prokázán pouze malý efekt (11 %) na neuropatickou bolest u bolestivé diabetické neuropatie. Přitom nebyl prokázán vliv gabapentinu na kvalitu života. Bylo však zaznamenáno zlepšení v podsouboru dotazníku duševní zdraví a vitalita.

Dvě klinické studie třídy I se týkaly lamotriginu. Nebyl však prokázán rozdíl proti podání placeba.

Ve dvou klinických studiích třídy II byl hodnocen efekt valproátu. Redukce bolesti dosáhla

27–30 % při hodnocení stupnicí SF-MPQ (Short Form – McGill Pain Questionnaire). Nebyla posuzována kvalita života. Obě studie byly provedeny v jednom centru se stejným investigátorem, nejasnými podmínkami randomizace proti placebu a s chyběním typických vedlejších účinků, které se vyskytují při podání valproátu. Proto výsledky obou studií nejsou příliš důvěryhodné.

Pouze jedna studie (třídy II) se zabývala hodnocením topiramátu. Byl prokázán malý efekt léku na neuropatickou bolest (7 %), NNT bylo 6,6 pro redukci četnosti větší než 30 %.

Oxcarbazepin byl testován ve 3 studiích třídy II. Ve dvou studiích nebyl zjištěn efekt a ve třetí studii byl prokázán malý efekt (17 %) na redukci bolesti (větší než 50 %). Nedošlo k průkaznému zlepšení kvality života.

Tři studie třídy III byly věnovány lacosamidu. Při dávce 400 mg za den došlo k redukci bolesti o 3–6 % ve srovnání s placebem. V jedné studii byl zjištěn malý efekt na celkovou aktivitu a poruchy spánku.

Ze všech antikonvulziv má středně výrazný účinek na bolest pregabalin, který rovněž upravlí kvalitu života, poruchy spánku (NICE, 2010).

Opioidy

Na podkladě recentních klinických studií je použití opioidů v léčbě chronické nenádorové bolesti indikováno. V léčbě neuropatické bolesti u bolestivé diabetické neuropatie jsou výraznějším problémem nežádoucí vedlejší účinky opioidů než možnost vytvoření závislosti u chronického podávání. Silnější opioidy mají silný účinek na potlačení neuropatické bolesti. Problémem však zůstává celá řada nežádoucích vedlejších účinků – zácpa (u tramadolu 21 %), útlum (18 % u tramadolu a 58 % u dextrometorfanolu), nauzea (23 % u tramadolu), suchost v ústech (Bril et al., 2011)

Dextrometorfanol byl testován v jedné studii třídy I, kde měl efekt 16 % proti placebu. Při kombinaci s benzotropinem dosáhl analgetický efekt 24 %.

Při použití sulfátu morfinu došlo ke středně výraznému efektu na bolest (16–20 %) a zlepšily se tělesné funkce.

Ve 3 studiích třídy II byl zkoušen oxycodone a tramadol, kdy došlo k redukci bolesti o 9 %, resp. 13 %. Byl prokázán i malý efekt na kvalitu života (10 % podle SF-36).

Ze skupiny opioidů má dextrometorfan středně výrazný efekt, zatímco další opioidy mají analgetický efekt menší. Při podávání opioidů se vyskytují četné nežádoucí vedlejší příznaky (Cruccu, 2009).

V brzké budoucnosti je možno počítat s rozšířením transdermální náplastové formy opioidů (buprenorfin, fentanyl) také pro bolestivou diabetickou neuropatii (Vadivelu et Hines, 2008).

Topická léčba

Aplikace kapsaicinu na kůži vede k depleci substance P, která se podílí na aferenci bolesti.

V jedné studii třídy I při topické aplikaci kapsaicinu ve formě krému v koncentraci 0,075 % došlo k redukci bolesti o 40 % při srovnání s podáním krému bez aktivní látky. V další studii třídy II však redukce bolesti dosáhla pouze 13 %.

Při lokálním podání isocorbid dinitrátu ve formě spraye došlo k redukci bolesti o 18 % ve srovnání s placebem.

Při lokální aplikaci lidokainu v náplastové formě se bolest redukovala o 20–30 % (dvě studie třídy III) a 70 % nemocných udávala snížení bolesti o více než 30 %.

Další léčba

Ve dvou klinických studiích třídy III intravenózní podání lidokainu vedlo ke snížení bolesti až u 75 % nemocných při hodnocení 5stupňovou vizuální škálou.

Mexiletin je antiarytmikum třídy IB a byl testován u bolestivé diabetické neuropatie ve dvou studiích třídy II, ve kterých došlo k redukci bolesti o 5 % a 37 %.

Kyselina alfa-lipoová byla podávána v jedné studii třídy I a ve dvou studiích třídy II. Bolest se zmírnila o 20–24 % ve srovnání se skupinou léčenou placebem.

Elektrická stimulace v indikaci bolestivé diabetické neuropatie byla testována v jedné studii třídy I. Došlo k přechodné redukci algii až o 42 %. Ve studiích třídy II bylo pro elektromagnetickou stimulaci dosaženo úlevy bolesti v 11 %.

Použití dalších fyzikální metod, různých druhů cvičení i použití akupunktury nevedlo ke zmírnění bolesti.

Závěr

Na podkladě klinických studií je u bolestivé diabetické neuropatie indikován pregabalin (úroveň A) a měl by se nemocným nabídnout. Duloxetin nejen účinně potlačuje neuropatickou bolest, ale má současně i antidepresivní efekt. S přihlédnutím k vedlejším reakcím (zejména při nasazení) se má nemocným nabídnout (dle NICE, standardu EFNS a torontského panelu úroveň A, dle AAN úroveň B) (Attal et al., 2010; Tesfaye et al., 2011)). Při nasazení velmi účinných tricyklických antidepresiv je nutno zvážit četné kontraindikace. U silných a špatně zvládnutelných neuropatických algii je výhodná kombinace s opioidy. U ohraničených forem neuropatické bolesti je možno doporučit kapsaicin (krém, mast, náplast).

V českém standardu pro léčbu neuropatické bolesti u bolestivé diabetické neuropatie jsou léky první volby pregabalin, gabapentin, amitriptylin, duloxetin a venlafaxin. Léky druhé

volby jsou tramadol a opioidy a léky třetí volby karbamazepin, fenytoin, dextrometofan a kyselina tioktová (Bednařík et al., 2012).

Literatura

1. Ambler Z. Bolestivé diabetické neuropatie. *Bolest* 2009; 11(1): 9–14.
2. Attal N, Cruccu G, Baron R, Naanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17(9): 1113–1123.
3. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurology* 2010; 9: 807–819.
4. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93–101.
5. Bril V, England J, Franklin GM, Bakonja 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.
6. Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 531–535.
7. Freeman RL. Painful peripheral neuropathy: diagnosis and assessment. *Continuum* 2009; 15(5): 13–29.
8. Kaur S, Pandhi P, Dutta P. Painful diabetic neuropathy: an update. *Annals of Neurosciences* 2011; 18(4): 168–174.
9. NICE Clinical guidelines 96. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialists setting. 2010: 1–155.
10. Stern TA. Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry, 5th edition, Philadelphia, CV Mosby 2004: 314.
11. Tanenberg RJ, Irving G, Risser RC, Ahl J, Robinson MJ, Skljarevski V, Malcolm SK. 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(7): 615–626.
12. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Baconja M, Vinik AI, Boulton AJM. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 629–638.
13. Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interventions in Aging* 2008; 3(3): 421–430.
14. Ziegler D, Pritchett YL, Wand F, Desalah D, Robinson MJ, Hall JA, Chappell AS. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 664–669.

Článek doručen redakci: 1. 3. 2012

Článek přijat k publikaci: 16. 5. 2012

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika PKN, a.s.

a FZS Univerzita Pardubice

Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

edvard.ehler@nemocnice-pardubice.cz

