

Neuropatická bolest u diabetické neuropatie

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Neurologická klinika, Pardubická krajská nemocnice, a.s., Pardubice

Diabetická neuropatie bývá provázena neuropatickou bolestí. Typ, intenzita i lokalizace bolestí se různí jak podle typu neuropatie, tak podle patofyziologických procesů vedoucích k neuropatické bolesti. V léčbě diabetické neuropatie a tím i neuropatické bolesti je nutno nejprve pečlivě kompenzovat diabetes a s ním spojené metabolické abnormality. Na podkladě mnoha randomizovaných klinických studií byla prokázána účinnost tricyklických antidepresiv, gabapentinu/pregabalinu, inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu a opioidů na neuropatickou bolest. Ve 30–40 % má monoterapie dostatečný efekt na neuropatickou bolest, avšak u většiny nemocných je nutno léky kombinovat.

Klíčová slova: diabetická neuropatie, neuropatická bolest, analgetický efekt, farmakologická léčba.

Neuropatic pain in diabetic neuropathy

Diabetic neuropathy may be associated with neuropathic pain. Type, intensity and localization of pain differ according to the type of neuropathy or the pathophysiology of neuropathic pain. In treatment of diabetic neuropathy and following neuropathic pain there is necessary to compensate diabetes and associated metabolic abnormalities. On the basis of many randomized clinical trials there was proved effectivity on neuropathic pain in diabetic neuropathy for tricyclic antidepressants, gabapentin/pregabalin, serotonin-noradrenalin-reuptake inhibitors and opioids. Monotherapy is successful in 30–40 % of patients, but the most patients should be treated by combined therapy.

Key words: diabetic neuropathy, neuropathic pain, pain relief, pharmacological treatment.

Seznam zkratk

- DN – diabetická neuropatie
- DPN – distální senzitivně-motorická polyneuropatie
- NNT – number needed to treat
- NNH – number needed to harm
- SNRI – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu
- TCA – tricyklická antidepresiva

Úvod

Diabetická neuropatie (DN) je daleko nejčastěji se vyskytující periferní neuropatií, a to jak v rozvinutých, tak nyní i v rozvojových zemích. Jsou postiženy všechny typy vláken – motorická, senzitivní i autonomní, vlákna silná i tenká. Z různých klasifikačních schémat se nejčastěji používá dělení diabetické neuropatie na formy symetrické (zejména distální senzitivně-motorická polyneuropatie – DPN) a asymetrické (fokální a multifokální neuropatie). DPN se klinicky manifestuje ve 30 % v souborech zaměřených na hospitalizované pacienty a v rámci celé diabetické populace u 25 % (tabulka 1).

Nejvýznamnějším etiologickým faktorem je nedostatečná kompenzace diabetu, zvýšená hodnota glykosylovaného hemoglobinu, hyperglykemie. Dále se významně na rozvoji DPN podílí trvání diabetu, viscerální typ obezity

(i zvýšený body mass index), výška nemocného (Ziegler, 2008). V patogenezi DPN s největší pravděpodobností hrají významnou roli i další rizikové faktory: hypertenze, věk, kouření, hypoinzulinemie a a dyslipidemie. Pro vznik komplikací diabetu se udávají stavy závislé na mikroangiopatii – retinopatie, nefropatie a neuropatie. Proto i laboratorní parametry rozvinuté DPN pak mohou mít prognostickou hodnotu – pro vznik dalších komplikací diabetu či predikci mortality. Zvýšení prahu pro vibrační cití i porucha taktilního cití predikují rozvoj neuropatických ulcerací na plosce nohy, a tím v budoucnu i případnou nutnost amputace končetiny (Thomas, 1999).

Bolest se u jednotlivých typů diabetické neuropatie vyskytuje s různou frekvencí a tehdy přivádí tyto nemocné k lékaři. Prevalence chronické neuropatické bolesti se podle různých autorů udává v 16–26 % (Daousi et al., 2004). Bolest u diabetické neuropatie představuje závažný problém s výrazným ovlivněním kvality života, zejména s ovlivněním spánku, životní pohody i s častým rozvojem anxiety či deprese. Přes tento výrazný vliv bolesti na život diabetika není stále podstatná část těchto nemocných cíleně léčena a u části nemocných – 25 % a 39 % na podkladě dvou recentních studií – není bolest léčena vůbec (Ziegler, 2008).

Výskyt bolesti u diabetické neuropatie

Akutní bolestivá diabetická polyneuropatie se sice vyskytuje vzácně, avšak pravidelně se manifestuje silnou bolestí. Na pálivé či tupé bolesti lokalizované především na dolních a méně na horních končetinách a trupu nasedají bodavé (lancinující) algie a kontaktní hyperestézie. Přítomná hypestézie bývá jen málo vyjádřena. Dochází k podstatnému úbytku tělesné hmotnosti a rozvoji autonomních příznaků. Tento syndrom bývá také popisován jako „diabetická neuropatická kachexie“ (Moravcová a Bednařík, 2006).

Akutní bolestivá diabetická neuropatie bývá provázena úbytkem hmotnosti, byla rov-

Tabulka 1. Klasifikace diabetické neuropatie (Thomas, 1999)

Hyperglykemická neuropatie
Symetrická polyneuropatie
senzitivně-motorická polyneuropatie
autonomní neuropatie
akutní bolestivá neuropatie
Fokální a multifokální neuropatie
kraniální neuropatie
torakoabdominální neuropatie
neuropatie končetinových nervů
diabetická amyotrofie
Smíšené formy

něž popsána u diabetických dívek s anorexií (Thomas, 1999).

Diabetická polyneuropatie s neuropatickou bolestí se také vyskytuje u diabetiků typu 1 a někdy může být provokována zahájením přísné kontroly diabetu (Thomas, 1999).

Symetrická distální senzitivně-motorická polyneuropatie je nejčastější formou DN, u které jsou v různém poměru postižena tenká i silná vlákna. Vzniká plíživě a může být provázena bolestmi. Ty jsou lokalizovány distálně na DK a mohou být provázeny jak poruchou všech kvalit cití, tak i poruchou pouze tenkých vláken (hypesťezie pro bolestivé a termické podněty). Bolesti jsou více vyjádřeny v noci, jsou tupé či pálivé a někdy na ně nasedající píchavé algie. Výskyt bolestí kolísá a mohou se vyskytovat i týdny trvající intervaly bez bolesti (Scadding et al., 2006).

Fokální a multifokální neuropatie jsou pravidelně provázeny bolestmi. **Diabetická torakoabdominální neuropatie** se vyznačuje bolestmi v kaudální části hrudníku či kraniální polovině břicha, jednostranně či oboustranně, které zachovávají distribuci dle dermatomů. U **diabetické amyotrofie** je bolest jedním ze základních diagnostických příznaků a je lokalizována především ve stehnech, jednostranně či oboustranně, často jsou lumbalgie i bolesti v perineu. Bolest je trvalá, intenzivní, nemocní ji lokalizují do svalů, zhoršuje se v noci. **Fokální léze nervů** na končetinách jsou u diabetiků často spojeny s bolestmi, obzvláště, je-li vznik mononeuropatie akutní. Rovněž úžinové syndromy jsou u diabetiků provázeny neuropatickou bolestí. **Syndrom karpálního tunelu** se může manifestovat nepříjemnými dysestéziemi a bolestmi vyzařujícími do předloktí i paže, s maximem v noci a s úlevou při procvičení či spuštění končetiny. **Úžinový syndrom n. cutaneus femoris lateralis** se projevuje nočními či polohově vázanými nepříjemnými pálivými dysestéziemi a bolestmi po zevní ploše stehna. Diabetici mají k rozvoji léze tohoto kožního nervu při průchodu břišní stěnou nad tříselným vazem velkou tendenci – často mají převislé břicho (zalomený průběh nervu kanálem), zvýšenou rezistenci senzitivních vláken vůči ischemii i průvodné cévní změny. Pálivými a bolestivými dysestéziemi planty se projeví mediální **tarzální tunel**. Rovněž izolovaná **léze n. oculomotorius** je asi v polovině případů provázena bolestmi. Často předchází vznik oftalmoparézy i o několik dnů a jsou lokalizovány za bulbem či supraorbitálně (Dyck and Sinnreich, 2003).

Patofyziologické mechanismy bolesti u diabetické neuropatie

Tabulka 2.

Symptomatická léčba bolestivé neuropatie

Bolest provázející diabetickou neuropatii má velký vliv na kvalitu života. Ovlivňuje celou řadu činností diabetika, zhoršuje spánek, snižuje radost ze života a bývá důvodem, který přivede nemocného k lékaři. Terapie neuropatické bolesti u diabetika je závažným problémem, který zpravidla nemá jednoduché řešení. Doporučuje se postupné nasazení léku proti neuropatické bolesti se zvýšením dávky až se dosáhne terapeutického efektu. Výška dávkování léků se řídí nejen efektem na samotnou bolest, ale rovněž výskytem nežádoucích vedlejších účinků. V mnoha případech je nutno kombinovat léky z různých skupin, abychom dosáhli dostatečného potlačení bolesti a přitom byly vedlejší účinky snesitelné (Ambler et al., 2002). Při hodnocení efektu terapie se využívá parametru NNT (počet nemocných léčených daným lékem, aby došlo k potlačení bolesti pod 50% intenzity u jednoho z nich) a NNH (počet léčených nemocných daným lékem, aby došlo k výskytu nežádoucího léčebného účinku u jednoho z nich). Léky využívané v terapii neuropatické bolesti u DN uvádí tabulka 3.

Antidepresiva

Obliba této skupiny léků v terapii bolestivé DPN stále roste. Při léčbě neuropatické bolesti se nejčastěji používají antidepresiva (40%), pak

Tabulka 2. Možné mechanismy vzniku bolesti u diabetické neuropatie (volně dle Thomase, 1999)

Senzitizace zakončení nocicepčních vláken
Aktivní axonální degenerace
Poškození vláken A-delta a C vláken
Ektopické impulzy vznikající v regenerujících axonech
Efaptický přenos
Axonální atrofie
Změny prokrvení
Kompenzace glukózového metabolismu
Změny v centrálním nervovém systému
■ presynaptická inhibice
■ postsynaptická inhibice
■ deafferentace zadních rohů
Bolest nervových kmenů

antikonvulziva (35 %), opioidy (30 %) a prostá analgetika (18 %) (Ziegler, 2008). Klasická **tricyklická antidepresiva (TCA)** mají výrazný efekt na neuropatickou bolest, a to již v relativně nízké dávce. Jejich využití je však velmi limitováno výskytem závažných nežádoucích účinků (závratě, nauzea, zácpa) a jsou kontraindikována u arytmie, anginy pectoris, glaukomu, hypertrofie prostaty. Tyto účinky jsou vázány na komplikující choroby, diabetickou autonomní neuropatii, věk nemocného. V současnosti se stále více užívají duální **inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI)**. Efekt na oba mediátory má být vyrovnaný. U nás jsou k dispozici dva SNRI – venlafaxin (v dávce 225 mg denně) a duloxetin (60 mg). I když je účinnost těchto léků podstatně nižší

Tabulka 3. Terapie neuropatické bolesti u DPN (volně dle Zieglera, 2008)

Metoda	Lék/složení	Denní dávka	NNT
Optimální léčba diabetu	dieta, orální antidiabetika, inzulin	individuální	–
Patogeneticky zaměřená léčba	alfa-lipoová kyselina	600 mg i. v. infuze 600 mg p. o.	6,3
Symptomatická léčba			
■ tricyklická antidepresiva	amitriptylin	25–150 mg	2,1
	imipramin	25–150 mg	1,3
■ SNRI	duloxetin	60–120 mg	5,3/4,9
	gabapentin	900–3 600 mg	3,8/4,0
■ antikonvulziva	pregabalin	300–600 mg	5,9/4,2
	carbamazepin	200–600 mg	2,3
■ slabé opioidy	tramadol	50–400 mg	3,1/4,3
■ silné opioidy	oxycodone	10–40 mg	2,6
■ lokální terapie	capsaicin	krém	8,1
■ fyzikální terapie	TENS, balneoterapie		
NNT – number needed to treat (počet nemocných léčených metodou, aby u jednoho z nich došlo ke snížení bolesti o 50%)			

než TCA, mají podstatně méně nežádoucích účinků (nauzea, somnolence, suchost sliznice úst, zácpa, nechutenství).

Antikonvulziva

Na kalciový kanál působí **gabapentin** a **pregabalin**. Molekula gabapentinu je strukturálně odvozená od kyseliny gama-amino-máselné, která jako neurotransmitter hraje důležitou roli v přenosu a modulaci bolesti. Gabapentin ovlivňuje transport L-aminokyselin a s vysokou aktivitou se váže na alfa-2-delta-podjednotku napěťově řízeného kalciového kanálu. Určitou nevýhodou gabapentinu je nutnost titrace dávky, která má široké individuální rozmezí – od 900 do 3 600 mg. Z nežádoucích vedlejších účinků jsou to závratě a somnolence, které se vyskytují až ve 23 %. Pregabalin je nověji vyvinutým preparátem této skupiny a od gabapentinu se liší 6x vyšší afinitou k vazbě na alfa-2-delta-receptory kalciového kanálu. Na rozdíl od gabapentinu, který má farmakokinetický profil nelineární a má velkou variabilitu mezi subjekty s obtížně předpověditelným efektem, tak pregabalin má lineární farmakokinetický profil. To znamená, že doporučená dávka (300 mg denně) má potřebný efekt na neuropatickou bolest u většiny nemocných a zvýšení dávky je provázeno předvídatelným zvýšením terapeutického efektu. Kromě stabilního a lineárního farmakokinetického profilu nastupuje efekt na neuropatickou bolest dříve než u gabapentinu. Z vedlejších účinků pregabalinu se udávají závratě, somnolence, periferní edémy, bolesti hlavy a nárůst hmotnosti (Sills, 2006).

Na sodíkový kanál působí **carbamazepin**, u něhož se v některých studiích neprokázal terapeutický efekt na bolest u diabetické neuropatie (Ziegler, 2008). Rovněž u **oxcarbamazepinu** se na podkladě klinických randomizovaných studií efekt neprokázal. Po původních slibných výsledcích nebyla prokázána účinnost ani u topiramatu a lamotriginu. U lacosamidu ještě stále probíhá klinická studie.

Opioidy

Na doporučení EFNS jsou opioidy indikovány u neuropatické bolesti až v druhé, a to po nedostatečném účinku léků první linie – tedy antidepresiv a antikonvulziv (Attal et al., 2006). Slabé opioidy (tramadol) mají velmi dobrý léčebný efekt (NNT 3,1) a v běžném dávkování nemají podstatnější vedlejší účinky. U části nemocných se však přesto může vytvořit závislost. Silnější opioidy – zejména oxycodon – mají výborný efekt na silnou bo-

Tabulka 4. Různý efekt léčby neuropatické bolesti na průvodné příznaky (volně dle Zieglera, 2008)

Problém	Duloxetin	Pregabalin	Tricyklická antidepresiva	Opioidy	Alfa-lipoová kyselina
deprese	+	- *	+	n	n
obezita	n	-	-	n	n
porucha spánku	+	+	+	+	na
kardiální funkce	n	n	-	n	n
autonomní neuropatie	na	na	-	-	+

Účinek: + (pozitivní), - (negativní), n (neutrální), na (údaj není dostupný), * anxiolytický efekt

lest, která nezabírá na léky první linie s nízkým NNT (2,3). Jsou výhodné pro kombinaci s léky první linie – např. pregabalin či gabapentin s oxycodonom CR v dávce 10–100 mg denně (průměr 40 mg).

Lokální terapie

Krém s capsaicinem či lidokain v náplastové formě je možno využít pro bolesti v malém ohraničené kožním okrsku. V současnosti se však tato léčba nepoužívá v podstatnějším měřítku.

Léčba zaměřená na patogenetické mechanismy diabetické neuropatie

Sedm dlouhodobých prospektivních studií zhodnotilo efekt **intenzivní terapie diabetu** na prevenci a progresi chronických komplikací diabetu (Ziegler, 2008). U diabetu typu 1 intenzivní léčba diabetu sice zpomaluje, ale nezabrání rozvoji polyneuropatie a autonomní neuropatie. U diabetu typu 2 se při intenzivní léčbě diabetu nacházely velmi variabilní výsledky – buď se nedostavil žádný, či jen parciální účinek na snížení rychlosti progresu DPN.

Velká naděje byla vkládána do **inhibitorů aldózoreduktázy**. Ovlivněním změněných metabolických cest glukózy se má snížit obsah sorbitolu. Inhibitory aldózoreduktázy by touto cestou ovlivnily rovněž bolestivou diabetickou neuropatii. Pro závažnost nežádoucích vedlejších účinků však u nás používány nejsou. V Japonsku a v některých dalších zemích je k dispozici epalrestat.

Kyselina alfa-lipoová je velmi účinným zametačem volných radikálů a v několika randomizovaných klinických studiích byl prokázán její efekt na neuropatické bolesti a nepříjemné dysestázie u DPN (Vondrová, 2008). Podává se intravenózně (600 mg) v sérii infuzí (10), na kterou je vhodné navázat perorální léčbou. Efekt této léčby trvá i 6–8 měsíců. Rovněž čistě perorální léčba (600 mg denně, po 5 týdnů) vedla ke snížení příznaků

polyneuropatie – bolesti, parestézií i tuposti (studie SYDNEY 2). Kyselina alfa-lipoová nepůsobí pouze na neuropatickou bolest, ale také na autonomní neuropatii – zejména na kardiální příznaky (Ziegler, 2004).

Non-farmakologická léčba neuropatické bolesti

Do této kategorie náleží jak psychologická podpora nemocných, tak i fyzikální metody – TENS, frekvenčně modulovaná elektromagnetická stimulace, využití monochromatického infračerveného záření.

Kombinovaná terapie

Použití pouze jednoho léku k redukci neuropatické bolesti má dostatečný efekt pouze u části nemocných (30–40 %) (Cruccu, 2007). Zatím neexistuje dostatečný počet randomizovaných klinických studií, ve kterých by byla hodnocena účinnost na neuropatickou u kombinované terapie (Backonja et al., 2006). Logickým požadavkem na kombinaci léků působících na neuropatickou bolest je komplementární mechanismus účinku daných léků i současné ovlivnění různých průvodných příznaků (tabulka 4). Je prokázáno synergické působení mezi opioidy, antidepresivy a gabapentinem/pregabalinem. Nejčastěji se kombinují léky první linie se slabými opioidy, a to u silných na léčbu rezistentních neuropatických bolestí. Je výhodné kombinovat medikamentózní a fyzikální terapii.

Závěr

V terapii neuropatické bolesti u DPN je prokázána účinnost čtyř skupin léků – tricyklických antidepresiv, gabapentinu/pregabalinu, SNRI a opioidů. Individuální použití vhodných léků těchto skupin závisí na typu neuropatické bolesti, věku nemocného, přítomnosti rizikových faktorů (zejména kardiálních), průvodných faktorech (depresivita, anxieta, insomnie) i na riziku možného vzniku závislosti. Asi

u 30–40 % nemocných lze očekávat dostatečný efekt monoterapie a u většiny se musí použít kombinace léků i fyzikální metody. Pro výrazné neuropatické bolesti jsou dobré zkušenosti s těmito léky – oxycodon 40 mg, nortriptylin 75 mg, pregabalin 300 mg a duloxetin 60 mg (Cruccu, 2007).

Literatura

1. Ambler Z, Bednařík J, Keller O. Doporučený postup pro léčbu neuropatické bolesti. Čes Slov Neurol Neurochir 2002; 65(98): 135–138.
2. Attal N, Cruccu G, Haanpaa, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol 2006; 13: 1153–1169.
3. Backonja MM, Irving G, Argoff C. Rational multidrug therapy in the treatment of neuropathic pain. Curr Pain Headache Rep 2006; 10: 34–38.
4. Cruccu G. Treatment of painful neuropathy. Curr Opin Neurol 2007; 20: 531–535.
5. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TH, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med 2004; 21: 976–982.
6. Dyck PJB, Sinnreich M. Diabetic neuropathies. Continuum 2003; 9: 19–34.
7. Moravcová E, Bednařík J. Diabetická neuropatie. Neurol. pro praxi 2006; 7(2): 99–103.
8. Scadding JW, Koltzenburg M. Painful peripheral neuropathies. In: McMahon SB, Koltzenburg M (eds.) Walla and Melzacks's Textbook of pain. 5th edition. Philadelphia Elsevier, 2006: 973–1000.
9. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. Curr Opin Pharmacol 2006; 6: 108–113.
10. Thomas PK. Mechanisms and treatment of pain. In: Dyck JP, Thomas PK (eds.) Diabetic neuropathy. 2nd edition. Philadelphia WB Saunders Comp 1999: 387–397.
11. Vondrová H. Léčba diabetické polyneuropatie. Neurol. pro praxi 2008; 9(4): 245–248.
12. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic neuropathy: a critical review. Treat endocrinol 2004; 3: 1–17.
13. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. Diabetes care 2008; 31(Suppl.2): S255–262.

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.
Neurologická klinika,
Pardubická krajská nemocnice, a.s.
Kyjevská 44, 532 03 Pardubice
edvard-ehler@nemocnice-pardubice.cz

