

Diabetická neuropatie: nové zkušenosti a poznatky v léčbě

MUDr. Dana Halbichová

Neurologické oddělení, Dopravní zdravotnictví, Praha

Centrum pro léčbu bolesti Všeobecné fakultní nemocnice Praha

Diabetes mellitus a léčba přidružených komplikací je celosvětový problém. V současném zdravotnictví se nabízí široká škála léčebných možností, do klinické praxe přibýly v posledních letech nové preparáty, některé nejsou v České republice registrovány nebo je jejich užití off label. Nabízí se i nefarmakologické postupy jako podpůrná léčba diabetické neuropatie.

Klíčová slova: diabetická neuropatie, nová analgetika, nefarmakologické postupy.

News in the treatment of diabetic neuropathy

Diabetes mellitus and the treatment of associated complications is a great problem all over the world. Modern medicine offers a wide range of therapeutical possibilities. There are some new drugs in clinical praxis, some are not registered in Czech republic or their indication is out off label. Non-pharmaceutical methods can be used as alternative treatment of diabetic neuropathy.

Key words: diabetic neuropathy, new painkillers, non-pharmacological methods.

Neurol. praxi 2011; 12(6): 422–425

Seznam zkratk

ACE – angiotenzin-konvertující enzym

PKC – proteinkináza C

VAS – vizuální analgetická škála

Úvod

V České republice je více než 750 tisíc nemocných trpících cukrovkou, z toho přibližně 55 000 diabetiků 1. typu (7–10 %) a 695 000 diabetiků 2. typu. Celosvětově je počet diabetiků odhadován na 215 milionů. U diabetes mellitus I. typu je přímá souvislost mezi délkou trvání, závažností onemocnění a rozvojem polyneuropatie, která se objevuje u 50–90 % pacientů do deseti let od prvních příznaků diabetu. U diabetu II. typu může neuropatie předcházet nebo být prvním projevem onemocnění (Vondrová, 2008; Baconja et al., 2008). Udává se, že v ambulancích specialistů i praktických lékařů je sledováno a léčeno pro tuto komplikaci kolem 50 % nemocných.

Základy kliniky a patofyziologie

Neuropatie je porucha struktury a funkce periferních nervů, motorických, senzitivních i vegetativních, tím je dána i variabilita klinických příznaků.

Příčina a mechanismus vzniku diabetické polyneuropatie nejsou zcela jednoznačné. Pokud jsou cévy a nervová vlákna intaktní a nejsou přítomny další rizikové faktory jako hypertenze, kouření, hyperlipidemie, pak se neuropatie buď vůbec nevyvine, nebo je jen lehká, asymptomatická. Z těchto důvodů je nezbytné u diabetiků udržovat krevní tlak pod hodnotami 130/70, k léčbě hyper-

tenze jsou indikovány jako léky první volby ACE (angiotenzin-konvertující enzym) inhibitory, které mají současně i vazodilatační efekt. Nasazení hypolipidemik, statinů a v určitých případech i fibrátů, může omezit poškození nervových vláken a cév v perineuriu a endoneuriu o 40–50 %. Závažnost onemocnění ovlivňuje tíže diabetu, stanovená dle hladin glykovaného hemoglobinu (HbA1c), délka trvání diabetu, přítomnost metabolického syndromu (Attal, 2010; Virally et al., 2007).

Na vzniku diabetické polyneuropatie se podílí mnoho faktorů, z její možné patofyziologie vyplývají i léčebné postupy.

- Při degradaci přebytečné glukózy dochází ke tvorbě nadměrného množství superoxidových, hydroxylových a peroxidových radikálů, tzv. oxidační stres. Reaktivní formy kyslíku mohou vyvolat zlomy DNA, dochází k aktivaci řady enzymů, která má za následek kromě přímé mutagenicity i selhání energetického metabolismu buňky a vyvolání apoptózy (Buonocore et al., 2010).
- Produkty, které vznikají při neenzymové glykaci proteinů a lipidů ovlivňují permeabilitu a pružnost kapilár, snižuje se deformabilita erytrocytů, glykace hemoglobinu způsobuje zvýšení viskozity krve, nadměrná glykace myelinu vede k autoagresi a demyelinizaci (Obšil a Pavlíček, 1997).
- Přebytečná glukóza je přeměňována na sorbitol, následně fruktózu, konečným produktem je laktát a pyruvát. Osmoticky aktivní sorbitol váže větší množství vody v intracelulárním prostoru, a tím způsobuje

osmotické poškození buněk. Při degradaci sorbitolu se spotřebovává ve zvýšené míře kyslík a vznikají další kyslíkové i peroxidové radikály (Škrha, 2004). Jedním z klíčových enzymů této reakce je aldózoreduktáza (AR), její aktivita je u diabetiků zvýšená.

- Je zvýšená i aktivita proteinkinázy C (PKC), která se podílí na fosforylaci článků inzulinové kaskády, a tím snižuje její funkci, ovlivňuje metabolismus volných mastných kyselin, v endotelu vede její aktivace k vazokonstrikci a ischemii. In vitro i v klinických studiích byl zkoumán efekt inhibitorů PKC na závažnost změn při diabetické neuropatii (Nakamura, 1999).
- Pokles dostupnosti oxidu dusného vede ke snížení vazodilatační schopnosti endotelu.
- Mění se aktivita sodíko-draslíkové adenozintrifosfatázy (Na, K-ATP-ázy), dochází k hromadění sodíku v místech Ranvierových zářezů. Proto lze předpokládat preventivní efekt u blokátorů sodíkových, draslíkových, vápníkových (Na, K, Ca) kanálů.
- U nervů postižených diabetickou neuropatií je porušen axonální transport bílkovin a glutamátu.
- Je změněn metabolismus mastných kyselin, vyšší přísun volných mastných kyselin podmiňuje snížení utilizace glukózy, a tím vede k útlumu sekrece inzulinu, která je stimulována glukózou. Důsledkem všech těchto změn je v první fázi edém nervového vlákna, později porušení myelinové pochvy s poškozením Schwannových buněk. Charakteristickým znakem je mikro-

angiopatie vasa nervorum se ztůstněním bazální membrány kapilár, hyalinizace, zúžení lumen cév a následná hypoxie.

Terapie

Základním a nejdůležitějším předpokladem správné terapie je především stabilizace a snížení hladiny glykémie, životospráva, redukce hmotnosti. K dispozici je široká škála standartních i méně užívaných postupů. Terapie závisí od tíže klinických příznaků, stupně bolesti, měřené dle vizuální analgetické škály (VAS), subjektivních potíží, jako je kvalita spánku a omezení v běžných denních aktivitách. Má svá pravidla a doporučení, je ovlivněna nejnovějšími poznatky i výsledky klinických zkoušek.

Účinek vazodilatací a reologik nebyl přesvědčivě prokázán, názory na jejich podávání se různí. V klinických studiích vychází pozitivně sulodexid. Ovlivňuje endotel cév, kde působí protektivně a reparačně, snižuje adhezi trombocytů a leukocytů na cévní stěnu, zvyšuje tvorbu tkáňového aktivátoru plazminogenu a působí inhibičně na uvolňování růstových faktorů. Komplexním účinkem vede ke stimulaci přirozených antitrombotických vlastností endotelu, ke zlepšení funkce cévní výstelky u mikroangiopatie. Efekt sulodexidu u onemocnění periferních tepen byl prokázán v randomizované multicentrické dvojité slepé placebem kontrolované studii, kde byl sulodexid podáván 286 nemocným (Coccheri et al., 2002).

Své nezastupitelné místo mají aneipileptika a antidepresiva. Stále platí jako první volba gabapentin, karbamazepin a tricyklická antidepresiva. Jako účinný lék druhé linie je indikován pregabalin, zde je třeba zmínit nutnost použití dostatečných dávek, při malém efektu volit i maximální doporučené množství 600 mg. Podle mechanismu účinku se nabízí i nová antiepileptika, lamotrigin, topiramát, levetiracetam, oxcarbamazepin nebo zonisamid (Baconja, 2002). Efekt některých byl zkoumán v klinických studiích, jejich zavedení v léčbě neuropatické bolesti není v ČR schváleno.

Účinek lamotriginu je dán stabilizací pomalých neuronálních sodíkových (Na^+) kanálů typu II A, která vede ke sníženému uvolňování excitačních aminokyselin glutamátu a aspartátu (Meldrum, 1996). Tím dochází k omezení přenosu bolestivého vzruchu. Probíhalo několik studií s dávkou 300–400 mg, výsledky byly nesignifikantní, oproti placebo statisticky nevýznamné. Proto byla upřesněna kritéria ve dvojité slepé randomizované studii se stejnou dávkou, kde byla hodnocena kvalita spánku, klinických příznaků a snížení bolesti dle VAS. Došlo ke statisticky významnému zlepšení (Troels, 2002). V našich

podmínkách je indikace lamotriginu v léčbě neuropatické bolesti off label.

U topiramátu se předpokládají čtyři mechanismy účinku, které se uplatňují ve snížení přenosu bolestivých vzruchů. Blokuje napěťově řízené Na^+ kanály, kainátové receptory, slabě inhibuje karboanhydrázu, ovlivňuje GABA (gamma-amino-máselná kyselina) receptory (MacDonald a Greenfield, 1997). Jeho užití v českých zemích je rovněž off label.

Antidepresiva s prokázaným analgetickým účinkem jsou tricyklická antidepresiva, ze III. a IV. generace má analgetické působení venlafaxin, bupropion, duloxetin a milnacipran, který byl původně doporučen k léčbě bolesti ve spojení s fibromyalgiemi (Polach, 2009).

Užití tricyklických antidepresiv u diabetiků je ovlivněno horší tolerancí gastrointestinálního traktu, kontraindikacemi při současné ischemické chorobě srdeční, hypertenzi, jaterních a ledvinových onemocněních, vředové chorobě gastroduodena a četnými nežádoucími účinky.

Podávání neurotrofních vitaminů skupiny B přináší nemocným často subjektivní úlevu, ale pohled na jejich užití je nejednoznačný, efekt odpovídá spíše placebo. V souboru sledovaných pacientů došlo k částečnému zmírnění parestezií až o 30 %, ale objektivně nebylo prokázáno zlepšení neuropatie ani rychlosti vedení nervem (Tesfaye, 2007).

Kyselina lipoová - tioktová patří mezi doplňková léčiva, podání se zvažuje při polyneuropatii, hepatopatii, otravě některými jedy a ke zmírnění následků radiace. Nazývá se vitamin B13, přirozeně se vyskytuje v bramborách a ovoci. Bylo publikováno mnoho výsledků klinických studií, které se zabývaly působením kyseliny lipoové na snížení hladiny glukózy v krvi diabetiků, zvýšení citlivosti na inzulin u diabetu II. typu, protektivní efekt u diabetické nefropatie a neuropatie, zpomalení rozvoje sekundární katarakty u diabetiků, vliv na snížení oxidace LDL cholesterolu, ochranný vliv na beta-buňky pankreatu, ve studiích na zvířatech došlo po dlouhodobém podávání ke snížení tělesné hmotnosti apod. (Cameron a Cotter, 1999; Ziegler et al., 2006). Dávkování se pohybovalo v rozmezí 600–1 800 mg per os nebo intravenózně, podávání po dobu 12–24 týdnů vedlo v průměru k 50 % snížení symptomů diabetické polyneuropatie oproti skupinám, které dostávaly placebo. U diabetiků před léčbou bylo zjištěno snížení fosfokreatinu, anorganické fosfatázy a změny PH (potential of hydrogen tj. „potenciál vodíku“), což by odpovídalo deficitu mitochondriální oxidace a transportních systémů. Po 3měsíčním podávání kyseliny lipoové bylo prokázáno zvýšení fosfokreatinu ve svalstvu,

zvýšení anorganické fosfatázy a PH u 60–70 % pacientů (Hounsom et al., 1998). Mechanismus účinku není jednoznačný, kyselina lipoová pravděpodobně stimuluje tvorbu adenosintrifosfátu (ATP), iontový transport, působí jako antioxidant.

Efekt nesteroidních analgetik (NSA) je individuální, bývají méně účinná v léčbě neuropatické bolesti, jejich použití omezují i nežádoucí účinky a kontraindikace u diabetiků. Naopak důležité místo má paracetamol a metamizol, je však třeba nasadit dostatečnou dávku, která je u paracetamolu nad 625 mg–750 mg (Kršák et al., 2006).

Analgetický účinek ralfinamidu spočívá v blokádě tetradotoxin rezistentních Na^+ kanálů, byly dokončeny II a III fáze klinických studií s dávkou 80–120 mg. Předpokládaný efekt na snížení neuropatické bolesti by měl být kolem 35 %. Probíhají klinické studie se zaměřením na léčbu Parkinsonovy choroby, jako podpůrná léčba při terapii levodopou a syndromu neklidných nohou, kde se očekává účinnost kolem 60 % a u bolesti dolních zad, kde zatím nejsou k dispozici předběžné výsledky (Stocchi, 2007).

Flupirtin je registrován a běžně dostupný v zemích západní Evropy a USA, cena se uvádí kolem 43 EUR, není schválen v ČR. Řadí se mezi SNEPCO (selektivní otvírači neuronálních draslíkových kanálů), působí na NMDA receptorech (nikotin-amid-adenin-di-nukleotid), 5HT₁ (hydroxy-tryptamin) a 5HT₂ receptorech. Otevřením K^+ kanálů přispívá ke stabilizaci klidového membránového potenciálu (Herdegen, 2008). Indikován je u neuropatických bolestí, bolesti hlavy, dysmenorey, nádorové, pooperační a posttraumatické bolesti, má myorelaxační účinky. Možné jsou kombinace s NSA, myorelaxancií, opioidy, u roztroušené sklerózy s betaferonem. Významné lékové interakce jsou s alkoholem, sedativy, antikoagulancií, paracetamolem, karbamazepinem. Kontraindikací je podávání při abúzu alkoholu, myastenii, poruchách svalového metabolismu a onemocnění žlučových cest, těžší renální insuficienci, alergii na účinnou látku. Doporučené denní dávky jsou do 600 mg ve 3 dílčích dávkách, u renální insuficience nutná redukce do 300 mg.

Mechanismus účinku nefopamu není přesně znám, pravděpodobně působí na více úrovních, inhibuje zpětné vychytávání serotoninu, dopaminu a noradrenalinu, ovlivňuje histaminové a glutamátové receptory i napěťově řízené Na^+ kanály (Jasiński et al., 1997). Je méně účinný než opioidy, ale nepůsobí depresi dechového centra. Doporučené dávkování je v rozmezí 30–120 mg denně, užívá se v indikacích bolest somatická i neuropatická, svalový třes, úporný singultus. V ČR rovněž není registrován.

Slabé a silné opioidy mají vyšší účinnost v léčbě střední a silné bolesti oproti běžným analgetikům i NSA, jejich užití se řídí analgetickým žebříčkem dle doporučení Světové zdravotnické organizace (WHO).

ACE inhibitory jsou indikovány jako léky první volby u diabetiků s hypertenzí, mohly by se podílet na zpomalení rozvoje diabetické nefropatie, u diabetické neuropatie je možné podávat pro jejich vazodilatační efekt, jejich užití v této indikaci je v omezené míře a není doloženo dostatečnými daty.

V experimentu se zdály být účinné inhibitory aldózoreduktázy, efekt v klinických studiích nebyl neprokázán, protože by bylo nutné použití vysokých dávek, které přinášely četné a významné nežádoucí účinky. Oproti placebo nedošlo ke statisticky významnému zlepšení. V ČR nejsou registrovány, zástupci jsou např. sorbinil, tolrestat, zopolrestat (Bartoušek, 2001).

Z inhibitorů proteinkinázy C byl zkoušen ruboxistaurin s nejednoznačným závěrem, podle některých autorů měl částečný vliv na zlepšení vibrační citlivosti. Efekt prokázán ve dvojité slepé placebem kontrolované randomizované studii, byly podávány dávky 32 mg – 64 mg denně 12 měsíců. Zjištěno statisticky významné zlepšení oproti kontrolní skupině s placebem (Vinik et al., 2005).

C peptid a neurotrofní peptidy nejsou zavedeny v běžné praxi. C peptid je bílkovina, která vzniká při tvorbě inzulínu odpojením od molekuly proinzulínu v Langerhansových ostrůvcích, množství C peptidu odpovídá množství vytvořeného inzulínu. V krvi je možné stanovit jeho hladinu, ta bývá u diabetiků I. typu snižena, protože se netvoří dostatečné množství inzulínu, u diabetiků II. typu je normální nebo zvýšená, pankreas sice produkuje inzulín, ale ten vzhledem k necitlivosti receptorů nepůsobí na cílové buňky (Karen et al., 2005). Experimentálně byl podáván v infuzi v dávce 6 pmol/kg, došlo pouze k nesignifikančnímu zlepšení autonomních funkcí u pacientů s DM I. typu (Johanson et al., 2001). V posledních letech je v popředí výzkumu použití nervových růstových faktorů, účinky intaktivovaných herpetických virů či genů pro erythropoetin (Goss et al., 2002)

Podání intravenózních imunoglobulinů (IVIG) má své opodstatnění zejména u těžkých algických forem proximální nebo multifokální diabetické polyneuropatie. Názory na jejich podávání se různí.

Capsaicin a resiniferatoxin, jsou alkaloidy plodů papriky, využívaly se ke snížení bolesti již za vlády římského císaře Augusta. Aplikují se lokálně ve formě náplastí nebo masť.

V současné době je v naší republice registrován i 8% capsaicin, jeho účinek by měl být vyšší než u dosud dostupných kapsaicinových náplastí.

Jednou z podpůrných metod může být ozonová léčba lokální nebo celková. Intravenózně se aplikuje 150 ml žilní krve obohacené směsí ozónu (O_2-O_3) v dávce 5–150 ug/ml, lokálně lze podávat ve formě masť. V literatuře bylo po léčbě popsáno zlepšené prokrvení tkání, zvýšení hladiny 2,3 difosfoglycerátu, což by mohlo svědčit pro zlepšenou utilizaci kyslíku (Veselý, 2000).

Analgetický účinek mezodiencefalické modulační (MDM) spočívá v aplikaci nízkofrekvenčních stimulů na oblast diencefala, podobně jako u transkutánní elektroneurostimulace (TENS) na periferní nervový systém. K léčbě je vyvinut speciální elektroterapeutický přístroj. V Centru MDM Plzeň byla metoda zkoušena u 13 pacientů, kteří ve srovnání s fiktivní aplikací popsali částečný ústup bolesti (Kvapil, 2010).

Ke zhodnocení efektu MDM byla uskutečněna randomizovaná dvojité slepá zkřížená studie na souboru 25 diabetiků s bolestivou formou diabetické polyneuropatie. Ve dvou sériích bylo provedeno 13 procedur MDM, každá v trvání 30 minut, v jedné ze sérií byla aplikována modulační fiktivní, placebová. Hodnoceným parametrem byl ústup bolesti při použití mezodiencefalické modulační ve srovnání s modulací fiktivní. Klinické sledování prokázalo částečnou účinnost a možnost využití MDM pro léčbu bolestivých projevů diabetické neuropatie (Musil et al., 2007).

Důležité a nezastupitelné místo má samozřejmě i rehabilitace. V některých případech psychoterapie s nácvikem relaxace a zvládnutí bolestivých vjemů, jako pomocnou metodu ke zmírnění bolesti lze využít akupunkturu a její modifikace, Su-jok nebo Ba-fungy.

Závěr

Nelze obsáhnout komplexní přehled všech dostupných metod, podrobný výčet léčebných možností není předmětem článku. Jsou zde zmíněny jen některé možné postupy a méně běžné metody jako alternativa, pokud základní principy nedostačují, selhaly nebo mají závažné nežádoucí účinky. Článek je částečně odpovědí na otázku, která zaznívá na setkáních algeziologů: „Proč neurologové nepoužívají silné opioidy v léčbě diabetické polyneuropatie?“ Důvod je ten, že je k dispozici opravdu široká škála léčebných prostředků a bolest se díky komplexnímu přístupu podaří zmírnit na únosnou míru, tj. měřeno VAS do 3–4, bez použití silných opioidů. U pacientů s extrémně bolestivými formami,

nejčastěji proximální diabetické neuropatie, je třeba nasadit silné opioidy a mají své důležité místo, ovšem při důsledné snaze o snížení hladiny glykémie i všestranném přístupu k léčbě bývá jejich užití většinou přechodné.

Literatura

1. Attal N. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–23.
2. Backonja M. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2002; 5: 14–17.
3. Baconja M, Ravaz A, Veves A. Painful Diabetic Neuropathy: Epidemiology, Natural History, Early Diagnosis, and Treatment Options. *Pain Medicine* 2008; 9: 660–672.
4. Bartoušek J. Diabetická polyneuropatie v ambulanci praktického lékaře, diabetologa a neurologa - současné možnosti diagnostiky a léčby. *Neurol. praxi* 2001; 1: 9–10.
5. Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: Chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010; 15(4): 186–190.
6. Cameron NE, Cotter MA. Role of linolenic acid in diabetic polyneuropathy. In Dyck PL, Thomas PK. *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders 1999: 359–367.
7. Coccheri S, Scodotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication Results of a randomized, doubleblind, multi centre, placebo-controlled study. *European Heart Journal* 2002; 23: 1057–1065.
8. Goss JR, Goins WF, Lacomis D, Mata M, Gloriolo JC, Fink DJ. Herpes Simplex-Mediated Gene Transfer of Nerve Growth Factor Protects Against Peripheral Neuropathy in Streptozotocin-Induced Diabetes in the Mouse. *Diabetes* 2002; 51(7): 2227–2232.
9. Herdegen T. *Pharmakologie und Toxikologie. Kurzlehrbuch*. Thieme, Stuttgart – New York, 1. Auflage 2008: 287.
10. Hounsom L, Horrobin DF, Tritschler H, Corder R, Tomlinson DR. A lipoic acid-gamma linolenic acid conjugate is effective against multiple indices of experimental diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1998; 41(7): 839–843.
11. Jasiński DR, Griffith JD, Pevnick J. Nefopam, morphine and d-amphetamine in man: subjective behavioral and Physiology effects. *Pharmacologist* 19, 230, abst. Nr. 1977: 580.
12. Johansson BL, Borg K, Fernqvist E, Kernell A, Obergren T, Wahren J. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic medicine* 2000; 17: 181–189.
13. Karen I, Kvapil M, Býma S. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře 2005.
14. Kršík M, Doležal T, Lejčko J. Neoploidní analgetika. *Bolest. Praha Tisíc*; 2006; 111–113.
15. Kvapil M. Zkušenosti z klinických zkoušek „Mikrocirkulace“, Symposium Fyzikální léčba metodou diencefalické modulační. 4/10.
16. Macdonald RL, Greenfield LJ. Mechanism of action of new antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 121–128.
17. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37: 6: 4–11.
18. Musil R, Šmahelová A, Zadák Z, Sobotka L. Použití mezodiencefalické modulační k zmírnění projevů diabetické polyneuropatie. *Praktický Lékař* 2007; 11: 664–667.
19. Nakamura J, Kato K, Hamada Y, Nakayama M, Chaya S, Nakashima E, Naruse K, Kasuya Y, Mizubayashi R, Miwa K, Yasuda Y, Kamiva H, Ienaga K, Sakakibara F, Koh N, Hotta N. A protein kinase C-beta-selective inhibitor ameliorates neural dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2090–2095.
20. Obšil T, Pavlíček Z. Glykace proteinů a fosfolipidů: Maillardova reakce in vivo. *Chemické listy* 1997; 91: 558–569.

21. Polach L. Antidepressiva-stručný přehled. In Antidepressiva-stručný přehled [online]. [s.l.] : [s.n.], 2009 [cit. 2009.08.12]. Dostupné z WWW: <www.lpolach.cz/2009/08/antidepressiva-strucny-prehled/>.
22. Stocchi F. Die Ergebnisse der ersten Phase-III-Studie mit Safinamid als Begleittherapie zu Dopaminagonisten (DA) bei Parkinson- Frühstadium beim 59. Jahreskongress der Amerikanischen Akademie für Neurologie in American Academy of Neurology Boston 2007.
23. Škrha J. Patofyziologie a patogeneze diabetické polyneuropatie. Diabetes a diabetická onemocnění 2004; (Suppl): 529–534.
24. Tesfaye S. Diabetic Peripheral Neuropathy in Placebo-Administered Patients From Two Year Clinical trials. Diabetes Care 2007; 10: 2626–2632.
25. Troels SJ. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. European Journal of Pain 2002; 6: 61–68.
26. Veselý M. Aktivní kyslík O3-Ozon. Praha; Tisk Znamenaný 2000: 14–29.
27. Vinik AI, Bril V, Kempner P, Litchy WJ, Tesfaye S, Price KL, Bastyr EJ. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C beta-inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial. ClinTher 2005; 27(8): 1164–1180.
28. Virally M, Blické JF, Girard J. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives; Diabetes & Metabolism 2007; 33: 231–244.
29. Vondrová H. Léčba diabetické polyneuropatie. Neurol. praxi 2008; 4: 228–233.
30. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy; Diabetes care; 2006; 29: 2365–2370.
31. Wirkstoffe Flupirtin. Medicine und Gesundheit [online]. 19.2.2009, 3, [cit. 2011–06–13]. Dostupný z WWW: <http://medikamente.onmeda.de/Wirkstoffe/Flupirtin.html>.
32. Život s diabetem [online]. 2009 [cit. 2011–06–18]. Cukrovka v číslech. Dostupné z WWW: <http://www.zivotsdiabetem.cz/co-je-diabetes/podrobnosti-o-nemoci/124-cukrovka-v-cislech>.

Článek doručen redakci: 31. 3. 2011

Článek přijat k publikaci: 2. 8. 2011

MUDr. Dana Halbichová

Dopravní zdravotnictví Praha,
neurologické oddělení
Italská 37, 120 00 Praha 2
dana.halbichova@dzas.cz

