

Symptomatická liečba diabetickej neuropatie

F. Cibulčík

Súhrn

Diabetes mellitus (DM) je najčastejšou príčinou periférnej neuropatie v západných krajinách. Patogenéza diabetickej neuropatie je multifaktoriálna a podieľajú sa na nej metabolické a cievne zmeny. Postihuje teoreticky všetky typy nervových vlákien a výsledný klinický obraz je zostavený z aktuálneho stupňa postihnutia konkrétnej skupiny či skupín nervových vlákien. Najčastejšie sa vyskytujúcou formou diabetickej neuropatie je symetrická, senzitivno-motorická polyneuropatia s akrálnou predominciou príznakov. Prítomnosť bolestivých vnemov spojených s diabeticou neuropatiou patrí k najneprijemnejším prejavom tohto ochorenia, pričom bolesť je častým sprievodným javom diabetickej neuropatie. Terapeutické postupy pri diabetickej neuropatii môžeme deliť na tri hlavné smery – kauzálna, patogeneticky podložená a symptomatická liečba. Pri symptomatickej liečbe bolesti sa v rámci diabetickej neuropatie využívajú rôzne typy látok – antidepresíva, lokálne anestetiká, nesteroidné antireumatiká, antiarytmiká, opiáty, kapsaicín, levodopa a antiepileptiká.

Kľúčové slová

diabetes mellitus – diabeticá neuropatia – neuropatická bolesť

Summary

Symptomatic treatment of diabetic neuropathy. Diabetes mellitus (DM) is the most frequent cause of peripheral neuropathy in western countries. This condition has multi-factorial pathogenesis that includes metabolic and vascular changes. Diabetic neuropathy can, in theory, affect all types of nerve fibres and the resulting clinical picture reflects the actual degree to which the specific group or groups of nerve fibres are affected. Symmetric sensorimotor polyneuropathy with acral symptoms predominance is the most frequently occurring form of diabetic neuropathy. Pain is one of the most unpleasant but common symptoms of diabetic neuropathy. Therapeutic approaches in diabetic neuropathy can be divided into three main lines – causal, pathogenesis-based and symptomatic. Various agents are prescribed for symptomatic treatment of diabetic neuropathic pain – antidepressants, local anaesthetics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiarrhythmics, opiates, capsaicin, levodopa and antiepileptics.

Keywords

diabetes mellitus – diabetic neuropathy – neuropathic pain

ÚVOD

Diabetes mellitus (DM) je ochorenie, ktoré je spojené s postihnutím viacerých orgánových systémov. Najčastejšou chronickou komplikáciou diabetu je diabeticá polyneuropatia, ktorá bola dlho v ústraní záujmu odbornej verejnosti. Je to o to zaujímavejšie, že diabetes mellitus je v západných krajinách najčastejšou príčinou periférnej neuropatie. Diabeticá neuropatia je definovaná prítomnosťou subjektívnych a/alebo objektívnych príznakov poruchy funkcie periférnych nervov u pacientov s DM, po vylúčení iných príčin [6]. Podľa metodiky vyšetrenia sa výskyt diabetickej neuropatie v rôznych štúdiách líši – prierezové štúdie vychádzajúce z klinických parametrov udávajú výskyt okolo

30 %, štúdie používajúce kombináciu klinických symptómov a podrobného elektrofyziológického testovania (včítane kvantitatívneho testovania funkcie senzitivných a autonómnych vlákien) udávajú prevalenciu diabetickej neuropatie u diabetikov až 66 % [11]. Prevalencia diabetickej neuropatie rastie priamo úmerne s poznaným trvaním príznakov diabetes mellitus. Diabeticá neuropatia svojimi prejavmi patrí k významným faktorom podieľajúcich sa na zhoršení kvality života pacientov. Zo symptómov najviac zaťažujúcich pacienta s diabeticou neuropatiou môžeme uviesť bolesť, obraz diabetickej nohy s ulceráciami a deformáciou končatín vedúcimi často až k amputáciám. U ľudí vo vyššom veku je toto

poškodenie jednou z najčastejších príčin zhoršenia chôdze a schopnosti udržať rovnováhu [12]. Výraznou mierou sa však na zhoršení kvality života pacienta môžu podieľať i menej známe autonómne-viscerálne formy neuropatie – kardiovaskulárna autonómna neuropatia, gastrointestinálna autonómna neuropatia, prípadne prejavy v oblasti endokrinnéj a urogenitálnej.

KLINICKÝ OBRAZ DIABETICKEJ NEUROPATIE

Diabeticá neuropatia je definovaná prítomnosťou subjektívnych a/alebo objektívnych príznakov poruchy funkcie periférneho nervu. Postihuje teoreticky všetky typy nervových vlákien a výsledný klinický obraz je zostavený z aktuál-

neho stupňa postihnutia konkrétnej skupiny/skupín nervových vlákien.

Poškodenie senzitivných vlákien sa prejavuje v subjektívnej rovine najmä iritačnými príznakmi – parestéziami, dysestéziami, spontánnymi bolesťami. Tieto príznaky často nútia pacienta pohybovať končatinou, masírovať si ju. Pri objektívnom vyšetrení zisťujeme skôr zánikové príznaky poškodenia senzitivných vlákien – zníženú citlivosť (hypestézu) často ponožkového resp. rukavicového typu. Pri zániku funkcie hrubých nervových vlákien je prítomná porucha koordinácie pohybov v zmysle ataxie.

Poškodenie motorických vlákien je spojené so vzácnejším výskytom subjektívnych ťažkostí. Vyskytujú sa svalové kŕče, zášklby, častejšie je však menej určitý pocit slabosti a zníženej výkonnosti. V objektívnom náleze je prítomná svalová slabosť, ktorej intenzita závisí od stupňa poškodenia. Väčšinou to býva ľahšia svalová slabosť najmä akrálnych svalov končatín, spojená so zníženou výbavnosťou šľachovo-okosticových reflexov. Pri dlhšom trvaní sa môžu objaviť atrofie drobných svalov.

Najmenej známe sú prejavy postihnutia vegetatívnych vlákien. Ide o komplex zmien kože a kostí (anhidróza, zmeny farby, trofické zmeny, osteoartropatia...), urogenitálnych (atónia močového mechúra, sfinkterové poruchy, poruchy sexuálnych funkcií...), gastrointestinálnych (gastroparéza, enteropatia...) a kardiovaskulárnych (ortostatická hypotenzia, vazomotorické abnormality...).

Najčastejšie sa vyskytujúcou formou diabetickej neuropatie je symetrická senzitivno-motorická polyneuropatia s akrálnou predominciou príznakov. Táto môže prebiehať vo forme subklinickej (1. stupeň neuropatie, prítomný u 90–100 % pacientov) alebo klinicky aparentnej formy (2. stupeň neuropatie). Táto môže byť asymptomatická (približne v 70 % prípadov) alebo symptomatická (asi u 30 % pacientov). Posledný, 3. stupeň neuropatie je charakterizovaný vývojom komplikácií,

Tab. 1. Delenie diabetickej neuropatie podľa typov.

Symetrické	Asymetrické (fokálne, multifokálne)	Zmiešané
Distálna senzitivno-motorická	Kraniálne	Algická diabetickej oftalmoplégia
Diabetickej neuropatickej kachexia		Mononeuropatia n. IV, VI, VII
Diabetickej autonómnej neuropatie	Periférne mononeuropatie, úžinové neuropatie	kombinácia už spomínaných typov
Hyperglykemická reverzibilná neuropatia	Proximálna diabetickej amyotrofia	
	Torakoabdominálna algická neuropatia	

ako sú ulcerácie, Charcotova deformácia nôh alebo netraumatické amputácie končatín.

Napriek predominancii klasickej senzitivno-motorickej symetrickej neuropatie sa u diabetikov vyskytujú i vzácnejšie, klinicky o nič menej zaujímavé či nebezpečné formy neuropatií. Poznáme viacero delení diabetickej neuropatie podľa rôznych kritérií – hrúbky nervových vlákien, funkcie nervových vlákien, lokalizácie postihnutia a častosti výskytu. Z praktického hľadiska je asi najčastejšie používané delenie kombinujúce lokalizáciu poškodenia a typ poškodených nervových vlákien [11]. Uvádzame ho v tabuľke 1.

DIABETICKÁ NEUROPATIA A BOLEŠŤ

Prítomnosť bolestivých vnemov spojených s diabetickej neuropatiou patrí k najneprijemnejším prejavom tohto ochorenia. Údaje o výskyte bolesti u diabetikov s periférnou neuropatiou sa líšia, najčastejšie sa udáva výskyt medzi 10–20 % [6], niektorí autori dokonca udávajú 30–50 %. Bolesť je najčastejší príznak diabetickej neuropatie, pre ktorý pacient vyhľadá lekára. Bolesť pri diabetickej neuropatii má tendenciu pretrvávajúť viac rokov, často ustupuje až pri progredujúcom, výraznom poškodení tenkých nervových vlákien. Z klinickej klasifikácie diabetickej neuropatií je niekoľko typov, kde sa s bolesťou stretávame častejšie [7]. Sú to:

a) distálna, senzitivno-motorická, symetrická diabetickej neuropatia. Zo subjektívnych príznakov u nej dominuje

prevažne páľivá ostrá bolesť strednej až vyššej intenzity, zvyrazňujúca sa v noci, počas únavy a stresu. Bolesť môžu sprevádzať parestézia, dysestézia, alodýnia a hyperalgézia. Z objektívnych príznakov býva prítomná porucha tepelnej citlivosti, šľachovo-okosticové reflexy sú prítomné alebo len ľahko znížené.

b) akútna bolestivá diabetickej neuropatia (diabetickej neuropatickej kachexia, bolestivá neuropatia pri rýchlej úprave glykémie – inzulínová neuritída) je zriedkavá neuropatia včasného štádia diabetu. Jej dominantným príznakom je bolesť prevažne akrálne lokalizovaná, býva však i proximálne a na dolnej časti trupu. Zvýrazňuje sa v noci a pri telesnej inaktivite. Je menlivá charakterom i intenzitou, sprevádza ju dysestézia, hyperestézia a alodýnia. V prípade diabetickej kachexie jej typicky predchádza nápadný úbytok hmotnosti, pri inzulínovej neuritíde vzniká neuropatia v časovej súvislosti s kompenzačnou liečbou diabetu inzulínom alebo preparátmi sulfonylurey.

c) hyperglykemická neuropatia – je charakterizovaná prítomnosťou bolestí a/alebo dysestézií na dolných končatinách u osôb s neliečeným alebo zle kompenzovaným diabetom s hyperglykemiou. Pri správnej liečbe ťažkosti rýchlo ustupujú. Príčina rýchlej odozvy ťažkostí na liečbu nie je celkom objasnená, predpokladá sa úloha rýchlych draslíkových kanálov.

Tab. 2. Mechanizmy účinku liečiv používaných v liečbe neuropatickej bolesti (upravené podľa [2]).

liečivo	mechanizmus účinku
amitriptylín, klomipramín, imipramín	inhibícia spätného vychytávania monoamínov
nortriptylín, desipramín	predominantná inhibícia spätného vychytávania noradrenalínu
duloxetín, venlafaxín	inhibícia spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu
karbamazepín, oxkarbamazepín, lamotrigín	blok napäťovo ovládaných sodíkových kanálov
gabapentín, pregabalín	väzba na $\alpha 2\delta$ podjednotku presynaptických napäťovo ovládaných, vápnikových kanálov
topiramát	blok napäťovo ovládaných sodíkových kanálov a inhibícia uvoľňovania glutamátu účinkom na AMPA/kainátové receptory
valproát	zvyšovanie hladiny GABA v mozgu
oxykodón, tramadol	agonizmus opioidových receptorov μ
kapsaicín lokálne	depolarizácia membrány nervu cestou vaniloidového receptora typu 1
lidokaín lokálne	blokáda periférnych sodíkových kanálov
memantín, dextrometorfán	antagonisty NMDA receptorov
tetrahydrokanabinol	agonista kanabinoidných receptorov CB1 a CB2

Ako vidíme, najčastejšou formou bolesti pri diabetickej neuropatii je chronická bolesť, spôsobená poškodením nervového tkaniva a vznikajúca bez spoluúčasti nociceptívnej stimulácie. Tento typ bolesti nazývame neuropatická bolesť. V klinickom obraze je spojená s viacerými zaujímavými javmi – napr. bolesťou spôsobenou podnetom bežne bolesť nevyvolávajúcimi (alodýnia) alebo zvýšenou citlivosťou aj na mierny bolestivý podnet (hyperalgézia). Diabetická neuropatia je po vertebrogénnej etiológii v absolútnom počte pacientov druhým najčastejším ochorením s prejavmi neuropatickej bolesti.

TERAPIA DIABETICKEJ NEUROPATIE

Terapeutické postupy pri diabetickej neuropatii môžeme deliť na tri hlavné smery [1]:

Kauzálna liečba je založená na postupoch vedúcich k normalizácii hlavného patogenetického faktora neuropatie – hyperglykémie. **Pri tejto liečbe**

sa snažíme priblížiť k euglykemickým hodnotám. Všetky štúdie skúmajúce efekt normalizácie glykémie na prejavy diabetu ukázali, že dobrá kompenzácia diabetu vedie ku signifikantne nižšiemu podielu pacientov s včasnou a progresujúcou diabetickou neuropatiou.

Patogeneticky podložená liečba vychádza zo znalosti o patogenéze poškodenia periférnych nervov pri DM. **V praxi najčastejšie používanou látkou s patogeneticky podloženým mechanizmom účinku je kyselina alfa lipoová,** ktorá sa fyziologicky nachádza intracelulárne v mitochondriách a funguje ako koenzým. **Mechanizmus účinku tejto pôvodne ako antioxidant označovanej látky je komplexný, klinický efekt bol potvrdený viacerými štúdiami.** V štádiu klinického skúšania je v súčasnosti viacero látok s predpokladaným vplyvom na patogenézu diabetickej neuropatie.

Symptomatická liečba je u väčšiny pacientov trpiacich senzomotorickou neuropatiou zameraná na ovplyvnenie bolesti – bližšie sa tejto časti venujeme

v nasledujúcej kapitole. Zvláštnu skupinu tvorí ovplyvnenie symptómov pri autonómnej neuropatii – ortostatickú hypotenziu je možné ovplyvniť mineralokortikoidmi (fludrocortison), hypomotilitu gastrointestinálneho systému prokinetikami (metoclopramid, cisaprid) alebo klonidínom. Urogenitálne prejavy autonómnych porúch ovplyvňujeme podľa typu poškodenia parasimpatikomimetikami alebo blokátormi sympatika, pri erektilných poruchách i špecifickou medikáciou, ako je sildenafil alebo prostaglandín E1.

SYMPTOMATICKÁ LIEČBA BOLESTI PRI DIABETICKEJ NEUROPATII

Okrem klinickej závažnosti, veľmi dôležitým aspektom je nutnosť upozorňovať na existenciu neuropatickej bolesti, kde existuje unikátny spôsob terapie, špeciálne pre tento typ bolesti. Nefarmakologická liečba (chirurgická liečba deštrukčná alebo neuromodulačná, kognitívna a behaviorálna liečba) sa v liečbe neuropatickej bolesti používa zriedkavo. Najčastejšie používame liečbu farmakologickú, kde sa používajú liekové skupiny používané v liečbe klasickej nociceptívnej bolesti zriedkavo alebo vôbec. Tradične v liečbe neuropatickej bolesti používame antidepresíva (najmä tricyklické – amitriptylín, imipramín), antiepileptiká (karbamazepín, fenytoín), lokálne anestetiká a antiarytmiká (mexiletín, lidokaín, klonidín), opiáty (tramadol), kapsaicín, levodopu a nesteroidné antireumatiká. Mechanizmy účinkov liečiv sú uvedené v tabuľke 2.

V liečbe bolestivej diabetickej neuropatie sa historicky najčastejšie používali **tricyklické antidepresíva**, pri hodnotení ich účinnosti však vychádzame skôr z metaanalýz údajov, nakoľko chýbajú výsledky kvalitne organizovaných štúdií. Tieto údaje sú naopak k dispozícii zo štúdií skúšajúcich efekt moderných antidepresív – inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (prevažne negatívne výsledky) a inhibítorov spätného vychytávania serotonínu

Tab. 3. Odporúčania EFNS pre liečbu bolestivej polyneuropatie.

	lieky prvej voľby	lieky druhej voľby
bolestivá polyneuropatia	gabapentín pregabalín tricyklické antidepresíva	lamotrigín opioidy SNRI tramadol
SNRI – inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu		

a noradrenalínu (s pozitívnymi výsledkami u **venlafaxínu** –[9] a **duloxetínu** –[4]).

Podobne historicky starou skupinou liečiv v liečbe bolestivej neuropatie sú antikonvulzíva. Najstaršie pozitívne, ale opäť kvalitou sporné údaje sú k dispozícii z liečby karbamazepínom. Z modernejších preparátov boli s rôznym stupňom účinnosti skúšané oxkarbazepín a lamotrigín, naopak topimarát nevykázal žiaden pozitívny efekt. V roku 1998 Backonja so spolupracovníkmi [3] sledovali efekt liečby gabapentínom v postupne sa zvyšujúcej dávke v skupine 165 pacientov s bolestivou diabeticou neuropatiou. Zistili štatisticky vysoko signifikantný rozdiel ($p < 0,001$) pri hodnotení vizuálnej škály bolesti a dotazníkom hodnotenej škály bolesti v prospech liečby gabapentínom v porovnaní s placebo. **Gabapentín je látka vyvíjaná pôvodne ako lipofilné antikonvulzívum na potlačenie epileptických záchvatov, neskôr sa začal s úspechom používať v liečbe neuropatickej bolesti. Mechanizmus jeho účinku je komplexný, potencuje gabaergnú inhibíciu, pôsobí na kalciové a sodíkové kanály a moduluje neurotransmisiu cez glutamát. Má priaznivú farmakokinetiku a minimálny potenciál na liekové interakcie. V klinickej praxi je dobre tolerovaný a jeho podávanie je spojené s relatívne nízkym rizikom vedľajších účinkov. Tieto vlastnosti aj výsledky ďalších štúdií z neho dnes robia najčastejšie odporúčaný liek prvej voľby v liečbe diabetickej bolestivej neuropatie.**

Najčastejšie sa začína liečbou 300 mg raz denne večer s postupným zvyšovaním dávky o 300 mg každých 3–5 dní do účinku, maximálna dávka je 3600 mg, jednoznačná účinnosť je väčšinou pozorovateľná pri dávkach od 1800 mg vyššie. Na skúsenosti s gabapentínom nadviazalo i použitie jeho nepriameho nasledovníka – **pregabalínu**, ktorý ukázal podobnú účinnosť i bezpečnostný profil [8].

Ako tretia, historicky pomerne dlho používaná alternatíva pri liečbe neuropatickej bolesti, bola liečba **opioidmi**. V štúdiách sledujúcich výsledok liečby bolestivej diabetickej neuropatie boli z tejto skupiny s úspechom skúšané oxykodón a tramadol [13,5].

Vzhľadom k pomerne veľkému množstvu, niekedy zle hodnotiteľných informácií, bola v rámci **európskej federácie neurologických spoločností (EFNS)** ustanovená pracovná skupina, venujúca sa problematike neuropatickej bolesti. **V roku 2006 táto skupina publikovala odporúčania pre liečbu neuropatickej bolesti [2], ktorých výňatok týkajúci sa liečby bolestivých neuropatií je zhrnutý v tabuľke 3.**

ZÁVER

Diabetickej neuropatie patrí k častým ochoreniam, ktoré privádzajú pacientov k neurológovi. Najmä jej bolestivé formy a formy spojené s autonómnou dysfunkciou výrazne ovplyvňujú kvalitu života diabetikov. V liečbe neuropatickej bolesti boli v nedávnej minulosti do uží-

vania zavedené nové liečivá, ktoré nám dovoľujú lepšie liečiť väčšie množstvo pacientov. V budúcnosti očakávame výraznejší pokrok najmä v oblasti patogenetickej liečby diabetickej neuropatie, kde sú v plnom prúde štúdie s viacerými perspektívnymi molekulami.

Literatúra

1. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25(Suppl.1): 33–49.
2. Attal N, Cruccu G, Haanpää P et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurology* 2006; 13: 1153–1169.
3. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 280: 1831–1836.
4. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine versus placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109–118.
5. Harati Y, Gooch C, Swenson M et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842–1846.
6. Krahulec B, Žúži M, Vozár J et al. Diabetic polyneuropatia. Bratislava: Lufema 1999: 1–119.
7. Krahulec B, Kučera P, Kurča E et al. Diabetic polyneuropatia II. Bratislava: Arimes 2003: 1–144.
8. Rosenstock J, Tuchmann M, LaMoreaux L et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110: 628–638.
9. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110: 697–706.
10. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 595–603.
11. Tkáč I. Optimálna glykemická kompenzácia a prevencia diabetickej neuropatie. *Súč Klin Pr* 2008; 2: 13–16.
12. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB et al. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000; 43: 957–963.
13. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71–78.

MUDr. František Cibulčík, Ph.D.

Neurologická klinika SZU
FNsP Bratislava Ružinov