

Diabetická neuropatia – súčasné možnosti liečby

G. Hajaš

Súhrn

Prevalencia diabetu a jeho komplikácií neustále narastá vo svete aj na Slovensku. Diabetická neuropatia (DN) je najčastejšou chronickou orgánovou komplikáciou diabetu. Jej výskyt závisí od dĺžky trvania diabetu a dlhodobej úrovne metabolickej kontroly. Na rozdiel od bolestivej a ďalších klinických foriem neuropatie je subklinická forma DN zákerná svojím a bezpríznakovým priebehom, ktorého dôsledkom môžu byť závažné komplikácie, až zneschopnenie pacienta (diabetická noha). Z toho plynie nevyhnutnosť včasnej detekcie DN. Etiopatogenéza ochorenia je komplikovaná a stále nedostatočne objasnená. Úspešnosť v boji proti rozvoju DN závisí do značnej miery od schopnosti ovplyvnenia rizikových faktorov DN, ktorými sú najmä dlhodobá nedostatočná metabolická kompenzácia diabetu, fajčenie a prítomnosť kardiovaskulárnych faktorov. V súčasnosti neexistuje efektívna liečba DN, schopná obnoviť funkciu nervových vlákien. Základom liečby je snaha dosiahnuť dlhodobú euglykémiu, úprava životného štýlu s dostatkom fyzickej aktivity, redukcia hmotnosti a zákaz fajčenia. V liečbe vychádzajúcej zo známych patogenetických mechanizmov majú dominantné postavenie prípravky kyseliny alfalipoovej. Doterajšie snahy o zavedenie ďalších účinných patogenetických liečiv (inhibítory aldózoreduktázy, inhibítory proteínkinázy C, nervové rastové faktory) zlyhali – či už pre ich nedostatočnú účinnosť alebo pre prítomnosť vedľajších účinkov. V symptomatickej liečbe ide hlavne o ovplyvnenie prejavov neuropatickej bolesti, kde sú liekmi prvej voľby tricyklické antidepresíva (amitriptylín), antidepresíva zo skupiny SNRI (duloxetín, venlafaxín) a antikonvulzíva (gabapentín, pregabalín). Ak chceme diabetickú neuropatiu efektívne liečiť, musíme ju predovšetkým včasne diagnostikovať. Všetci veríme, že napredujúci výskum a prebiehajúce štúdie v oblasti DN prinesú v blízkej budúcnosti ešte účinnejšie terapeutické postupy.

Kľúčové slová

diabetes mellitus – diabetická neuropatia – patogenetická liečba – symptomatická liečba

Summary

Diabetic neuropathy – current treatments. The prevalence of diabetes and its complications is constantly increasing in the world and in Slovakia. Diabetic neuropathy (DN) is the most common chronic complication of diabetes. Its occurrence depends on the diabetes duration and long-term metabolic control. In contrast to the painful and other clinical forms of neuropathy, the subclinical neuropathy runs insidious and asymptomatic course, which could result in serious complications or disabling of the patient (diabetic foot). Hence, the necessity of early detection of DN is evident. Etiopathogenesis of the disease is complex and still not fully understood. Success in the fight against the DN development depends largely on the affecting risk factors such as long-term poor metabolic control, smoking and cardiovascular factors first of all. At present there is no effective treatment for diabetic neuropathy, capable of restoring the function of the nerve fibers. The essence of treatment is to achieve long-term euglycaemia, lifestyle modification with plenty of physical activity, weight reduction and smoking cessation. Regarding treatment based on the known pathogenetic mechanisms, a dominant role play alpha lipoic acid preparations. Previous attempts to introduce more effective pathogenetic drugs (aldose reductase inhibitors, protein kinase C inhibitors, nerve growth factor) failed either due to their lack of efficacy or due to their side effects. As far as the symptomatic treatment is concerned, treatment is focused mainly on influence on neuropathic pain symptoms. The drugs of first choice are tricyclic antidepressants (amitriptyline), SNRI antidepressants (duloxetine, venlafaxine) and anticonvulsants (gabapentin, pregabalin). If we want to treat DN effectively, early detection is of special importance. We all do believe that advancing research and ongoing studies on the field of DN soon bring even more effective therapies.

Keywords

diabetes mellitus – diabetic neuropathy – pathogenetic treatment – symptomatic treatment

ÚVOD

Neustále sa zvyšujúca prevalencia najmä 2. typu diabetu mellitus (DM) predstavuje závažný zdravotnícky a socioekonomický problém. V roku 2013 bolo v Slovenskej republike (SR) registrovaných celkovo vyše 340 000 ľudí s cukrovkou, z toho vyše 27 000 pacientov s 1. typom DM. Prevalencia DM v SR je v súčasnosti

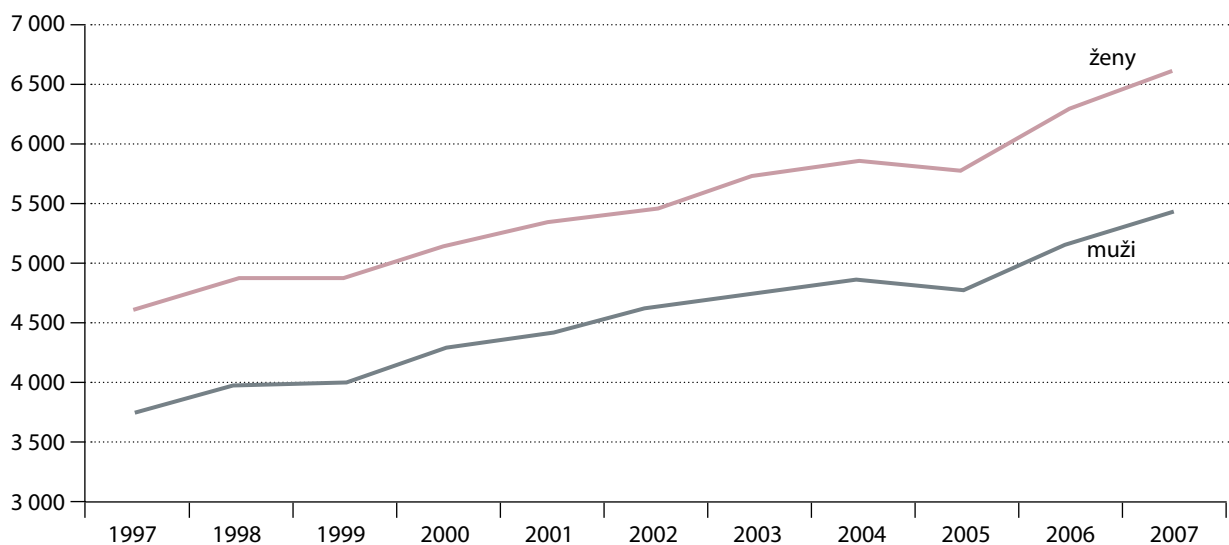
6,28 prípadov na 100 000 obyvateľov [1] a neustále ďalej stúpa (graf 1).

DM je možné podľa súčasnej klasifikácie rozdeliť na dva základné typy: 1. typ (inzulín-dependentný DM) a 2. typ (non-inzulín-dependentný DM). Obidva typy sa odlišujú etiológiou, patofyziológiou, klinickým obrazom ako aj spôsobom terapeutického prístupu. Z chronických

komplikácií diabetu je najčastejšia diabetická neuropatia (DN).

DEFINÍCIA A EPIDEMIOLOGIA

DN je skupina klinických a subklinických syndrómov vyznačujúcich sa rôznorodou etiológiou, klinických a laboratórnych prejavov. Jej charakteristikou sú difúzne alebo fokálne poškodenia



Graf 1. Vývoj počtu liečených na diabetes mellitus na 100 000 obyvateľov SR (1997 – 2007).

Tab. 1. Klinické subtypy diabetickej neuropatie [8].

Rýchlo reverzibilné neuropatie	hyperglykemická neuropatia
Generalizované symetrické neuropatie	<ul style="list-style-type: none"> • akútna senzitivna neuropatia • chronická senzomotorická neuropatia – „diabetická polyneuropatia“ (DPN) <ul style="list-style-type: none"> • „small fiber neuropathy“ • „large fiber neuropathy“ • autonómna neuropatia
Fokálne a multifokálne neuropatie	<ul style="list-style-type: none"> • fokálna končatinovaná neuropatia (n.fibularis, n. femoralis, n.radialis) • kraniálna neuropatia (n. III,VI,VII) • proximálna motorická neuropatia (diabetická amyotrofia) • trunkálna radikulo-neuropatia • koexistencia DPN + chronická zápalová demyelinizačná neuropatia (DPN-CIDP)
Zmiešané formy	kombinácia dvoch/viacerych foriem DN

periférnych somatických alebo autonómnych nervových vlákien následkom diabetickej metabolickej poruchy [2]. Rozlišujeme bolestivé a nebolestivé formy DN.

Bolestivá diabetická neuropatia je síce pre samotného pacienta nepríjemná, najmä pre subjektívne symptómy (neuropatická bolesť), oveľa zákernejší je často bezpríznakový priebeh DN (subklinická forma), ktorého dôsledkom môže byť oneskorené zistenie neuropatie spojené so závažnými komplikáciami

a zneschopnením pacienta (diabetická noha) [3]. Aby sa predišlo oneskorenému zisteniu DN, je nevyhnutná včasná detekcia neuropatie.

DN je najčastejšou chronickou orgánovou komplikáciou DM. Jej výskyt závisí od dĺžky trvania diabetu a dlhodobej úrovne metabolickej kontroly. V celkovej populácii diabetikov varíruje prevalencia diabetickej neuropatie od 10 % v prvom roku od stanovenia diagnózy DM, až do 50 % u pacientov s trvaním diabetu viac než 25 rokov [4,5]. Priemerne udávaná

prevalencia je 30 % [6]. U mladých ľudí s diabetom dominuje subklinická forma diabetickej neuropatie [3].

ETIOPATOGENÉZA

Napriek enormnému množstvu nových poznatkov v posledných 2 – 3 desaťročiach zostáva etiopatogenéza DN veľmi zložitá a nie celkom objasnená. Podieľajú sa na nej viaceré mechanizmy súčasne:

- aktivácia polyolovej cesty metabolizmu,
- neenzymatická glykácia makromolekúl, najmä neurálnych proteínov,
- zvýšená aktivita proteínkinázy C,
- deficit neurotrofných faktorov,
- oxidačný stres,
- imunologické mechanizmy,
- genetická predispozícia (HLA-DR 3/4),
- porucha metabolizmu esenciálnych mastných kyselín.

Komplexný patogenetický mechanizmus umožňuje na jednej strane liečebne ovplyvniť rôzne stupne procesu, na druhej strane je príčinou doterajších neuspokojivých terapeutických výsledkov [7].

KLASIFIKÁCIA

Doteraz neexistuje jednotná a všeobecne akceptovaná klasifikácia, ktorá by sa používala v ambulantnej praxi. Často sa používa univerzálny termín „diabetická

polyneuropatia“ bez bližšej špecifikácie klinického obrazu, resp. sa tým myslí najčastejšia forma diabetickej neuropatie – distálna symetrická senzomotorická neuropatia. Jedna z najrozšírenejších je klasifikácia podľa Thomasa [8], ktorá je prehľadná a zahŕňa v sebe klinický aj patofyziologický aspekt (tab. 1).

RIZIKOVÉ FAKTORY

Čo sa týka rizikových faktorov vzniku a vývoja DN, sú k dispozícii komplexné výsledky z viacerých, niekoľko rokov trvajúcich prospektívnych štúdií, ktoré sa uskutočnili v Európe a Severnej Amerike. Multicentrická európska štúdia EU-RODIAB IDDM Complications Study vyhodnotila celkovo 3 250 detských aj dospelých diabetikov 1. typu z 31 centier v 16 krajinách Európy. Potvrdil sa významný vzťah medzi prítomnosťou periférnej neuropatie a vekom, trvaním diabetu, kvalitou metabolickej kontroly, telesnou výškou, súčasnou prítomnosťou retinopatie, fajčením, HDL-cholesterolom a existenciou kardiovaskulárneho ochorenia, čím sa potvrdili už predtým známe asociácie. Navyše sa identifikovali „nové“ rizikové faktory – zvýšenie diastolického krvného tlaku, prekonané epizódy ketoacidózy, zvýšená hladina rýchlych („fasting“) triglyceridov a prítomnosť mikroalbuminúrie [9]. Prehľad rizikových faktorov vývoja DN podľa výsledkov tejto štúdie vidíme v tab. 2 [10]. V americkej prospektívnej štúdiu u diabetikov 1. typu (The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study) sa potvrdilo, že najvýznamnejšími rizikovými faktormi DN boli trvanie DM, nedostatočná glykemická kompenzácia, hypertenzia a fajčenie [11].

V štúdiu Rochester Diabetic Neuropathy Study sa sledovali rizikové faktory pre závažnosť neuropatie u 264 diabetikov 1. aj 2. typu. Ako kritérium závažnosti bol použitý skórovací systém postavený na klinických parametroch NIS(LI)+7. Výsledky ukázali, že najvýznamnejšími rizikovými faktormi pre závažnosť DN boli priemerné hodnoty glykovaného hemoglobínu (GHb), trvanie diabetu a typ diabetu s výraznejšou závažnosťou postih-

Tab. 2. Rizikové faktory vývoja DN po adjustácii pre hladinu GHb a trvanie diabetu [27].

Rizikové faktory	OR (95% CI)	p
celkový cholesterol (mmol/l)	1,26	< 0,001
LDL cholesterol (mmol/l)	1,22	0,02
triglyceridy (mmol/l)	1,35	< 0,001
von Willebrandov faktor (U/ml)	1,2	0,03
hmotnosť (kg)	1,34	< 0,001
body mass index	1,4	< 0,001
waist-to-hip ratio	1,06	0,4
glykovaný hemoglobín	1,37	0,01
mikroalbuminúria (µg/min.)	1,25	0,001
dávka inzulínu/kg hmotnosti (IU)	1,09	0,2
fajčenie	1,55	< 0,001
hypertenzia	1,92	< 0,001
makroalbuminúria	2,08	0,02
makroalbuminúria/mikroalbuminúria	1,48	0,02
proliferatívna retinopatia	1,54	0,2
retinopatia	1,7	0,003
kardiovaskulárna choroba	2,74	< 0,001

DM – diabetes mellitus, LDL – low density lipoprotein, OR – odds ratio

nutia u diabetikov 1. typu [12]. Súhrn preukázaných a možných rizikových faktorov rozvoja DN je v tab. 2.

LIEČBA DIABETICKEJ NEUROPATIE Terapia modifikujúca priebeh diabetickej neuropatie

V súčasnosti neexistuje efektívna liečba DN, ktorá by bola schopná obnoviť funkciu nervových vlákien. K dispozícii sú však postupy, ktoré môžu zmierniť priebeh neuropatie a jej jednotlivých symptómov [13]. U diabetikov 1. typu sa preukázalo, že intenzívna liečba cukrovky odďaľuje rozvoj neuropatie a spomaľuje jej progresiu.

Inzulínový režim

Základným a najdôležitejším predpokladom správnej terapie je stabilizácia, resp. zníženie dlhodobej hladiny glykémie. V prospektívnej 5-ročnej multicentrickej štúdiu DCCT (The Diabetes

Control and Complications Trial) bolo sledovaných 1 441 diabetikov 1. typu vo veku 13 – 39 rokov v 29 centrách v USA a Kanade [14]. Diabetici boli náhodným spôsobom rozdelení do dvoch skupín. Jedna bola liečená konvenčným spôsobom (1 – 2 dávky inzulínu denne), druhá skupina intenzifikovaným inzulínovým režimom (tri a viac dávok inzulínu denne, resp. inzulínová pumpa), s cieľom dosiahnuť čo najlepšiu kompenzáciu diabetu. Výskyt DN bol nižší o 64 % a progresia menej výrazná o 57 % v skupine diabetikov s intenzifikovaným inzulínovým režimom (GHb cca 7 %) v porovnaní so skupinou s konvenčnou liečbou (GHb cca 9 %). Medzi spomínanými dvoma skupinami pacientov bol pozorovaný rozdiel až 44 % vo výskyte abnormálnych vodivostných parametrov, dokonca v niektorých prípadoch došlo aj k ich miernemu zlepšeniu. Táto štúdia priniesla definitívny dôkaz asociácie medzi chronickou hyperglykémiou

a neuropatiou ako aj potvrdenie účinku liečby na redukcii rizika vývoja neuropatie pri DM1. Najzávažnejším vedľajším účinkom súvisiacim s intenzívnou inzulínoterapiou boli ťažké hypoglykemické príhody [14].

Nadväzujúca štúdia NeuroEDIC preukázala, že efekt intenzívnej inzulínoterapie pretrváva dlhodobo. Ešte výraznejší bol efekt tejto liečby na incidencia kardiálnej autonómnej neuropatie [15].

Na druhej strane v prospektívnej slovenskej štúdiu mladých diabetikov 1. typu s akcentom na včasnú diagnostiku diabetickej neuropatie, v ktorej boli všetci pacienti liečení intenzifikovaným inzulínovým režimom, došlo v priebehu piatich rokov sledovania k nárastu výskytu neuropatie z 24 na 42 %, čo predstavuje nárast o 18 percentuálnych bodov. Došlo k významnému nárastu najmä subklinickej, v menšej miere aj klinickej formy neuropatie [3]. Je pravda, že priemerná úroveň metabolickej kompenzácie v súbore (n = 62) meraná hodnotou HbA_{1c} % (metodika DCCT) bola 8,9 – je to výsledok minimálne neuspokojivý. Na druhej strane to hovorí o tom, že hyperglykémia pravdepodobne nebude jediným etiopatogenetickým faktorom, ktorý sa podieľa na rozvoji periférneho nervového poškodenia.

Iná je situácia u diabetikov 2. typu, ktorých je väčšina. Výsledky štúdií sú variabilnejšie ako pri DM1 a intenzívna liečba buď nemala žiadny alebo iba parciálny vplyv na progresiu neuropatie [16]. Medzinárodná štúdia (The ADVANCE Collaborative Group, 2008) sledovala celkovo 11 140 pacientov s DM2. Po piatich rokoch bola zistená 10% relatívna redukcia makro- a mikrovaskulárnych komplikácií a 21% redukcia nefropatií. Liečba vôbec neovplyvnila progresiu polyneuropatie [17]. Dánska štúdia sledovala 160 pacientov s DM2 celkovo 13 rokov. V skupine s intenzifikovanou liečbou bol pozorovaný nižší výskyt vaskulárnych komplikácií, bol preukázaný určitý vplyv na autonómne neuropatie, ale nebol zistený významný efekt na periférne neuropatie [18].

Napriek tomu, že neexistujú presvedčivé dôkazy o vplyve intenzívnej liečby diabetu na neuropatiu pri DM2, snaha o optimálnu a dlhodobo stabilnú metabolickú kompenzáciu diabetu sa stále považuje za primárnu.

Kardiovaskulárne faktory a životný štýl

Úprava životného štýlu, pravidelná fyzická aktivita a redukcia hmotnosti sú prioritné a idú ruka v ruku so znižovaním dlhodobej hladiny glykémie. Pri viacerých rizikových faktoroch kardiovaskulárnych ochorení (ako sú arteriálna hypertenzia, fajčenie, hladina celkového cholesterolu, hladina chlesterolu s nízkou hustotou a cholesterolu s vysokou hustotou, mužské pohlavie ako aj samotná prítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia) sa v štúdiách z posledných rokov preukázalo, že tieto faktory zároveň predstavujú samostatné nezávislé riziko rozvoja diabetickej neuropatie [19, 20].

V štúdiu The Diabetes Prevention Program sa potvrdilo, že intenzívna diéta zameraná na redukcii hmotnosti a zároveň zvýšená fyzická aktivita vedú pri prediabetu k zmenšeniu rizika vývoja DM2 o 58 %, kým pokles rizika pri znížení glykémie metformínom bol polovičný [21]. Štúdia The Impaired Glucose Tolerance Causes Neuropathy preukázala spomalenie progresie neuropatie u chorých s prediabetom (t. j. s poruchou glukózovej tolerancie (IGT) alebo abnormálnou glykémiou nalačno (IFG)), ktorí znížili svoju hmotnosť a/alebo zvýšili fyzickú aktivitu a súčasne sa u nich zlepšila metabolická kontrola [22].

LIEČBA VYCHÁDZAJÚCA Z PATOGENETICKÝCH POZNATKOV

Alfalipoová kyselina (ALA)

ALA je antioxidantná látka s účinkami koenzýmu mitochondriálnych multienzymových komplexov (koenzým cyklu trikarboxylových kyselín). Na zvieracích modeloch diabetu jej podávanie znižovalo výskyt makro- a mikrovaskulárnych komplikácií. Zaradujeme ju medzi pod-

pornú patogenetickú liečbu. Nazývame ju aj vitamín B13, prirodzene sa vyskytujúci v zemiakoch a ovocí.

Bolo publikovaných mnoho výsledkov klinických štúdií, pričom dávkovanie (intravenózne alebo perorálne) sa pohybovalo v rozmedzí 600 – 1 800 mg denne.

Efekt ALA bol preukázaný v multicentrickej randomizovanej štúdiu ALADIN III (zlepšenie Neuropathy impairment score – NIS) [23]; v štúdiu SYDNEY 2 už pri dávke 600 mg perorálne došlo k zníženiu NIS ako aj k zníženiu skóre celkových symptómov (total symptom score – TSs) [24]. Metaanalýza 716 prípadov liečených dávkou 600 mg ALA denne intravenózne taktiež preukázala významný efekt na TSs a NIS [25].

Holandskí autori [25] poskytli metaanalýzu s kritickým zhodnotením štúdií a iba štyri štúdie vyhodnotili z metodologického hľadiska ako relevantné. Uzatvorili, že existujú podporné dôkazy o znížení neuropatickej bolesti po trojtýždňovej aplikácii ALA v dávke 600 mg/d i. v., ale zlepšenie po 3 – 5-týždňovom perorálnom užívaní ALA v dávke 600 mg a viac pravdepodobne nie je klinicky relevantné [26].

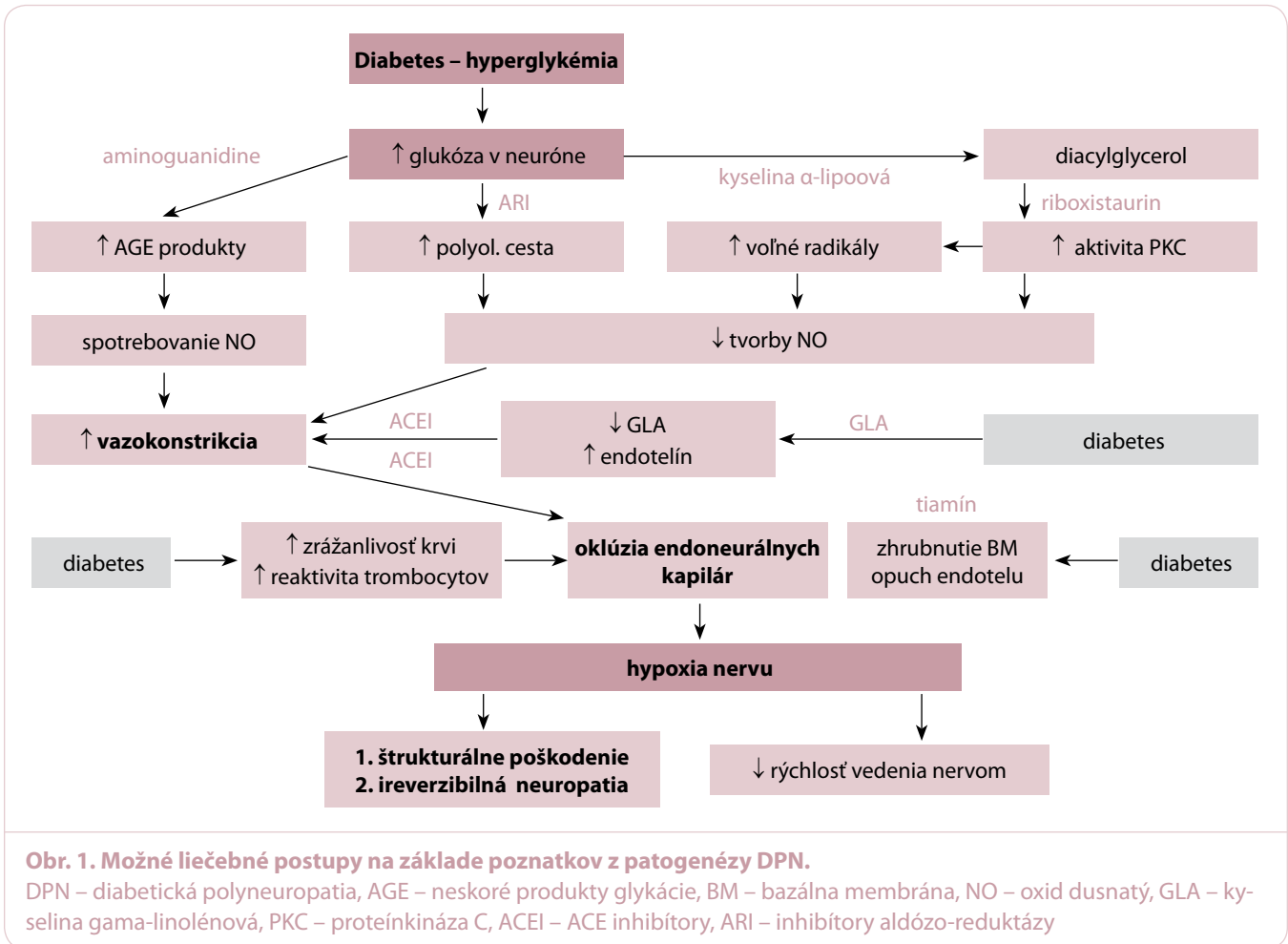
Mechanizmus účinku kyseliny alfalipoovej nie je jednoznačný, ALA pravdepodobne stimuluje tvorbu adenosíntrifosfátu (ATP) a iónový transport, pôsobí ako antioxidant („zametač“ voľných radikálov) a zlepšuje užitie glukózy v tkanivách [27].

Liečba sa zvyčajne začína infúznym podaním lieku (Thiogamma, Thiocacid) počas 5 – 10 dní v dávke 600 mg a ďalej pokračuje perorálnou dávkou 600 mg/d počas troch mesiacov. V prípade potreby je kedykoľvek možné kúru opakovať.

Naše skúsenosti s podávaním ALA sú priaznivé, u pacientov pozorujeme často významnú úľavu pozitívnych senzitivných symptómov a bolesti, avšak bez zmeny objektívneho nálezu či elektro-myografického obrazu. Liečba je dobre tolerovaná a bezpečná.

Tiamín

V bežnej neurologickej praxi je použitie vitamínov skupiny B veľmi rozšírené,



aj keď nie sú poisťovňami ani čiastočne hrađené. Podávanie najmä kombinovaných vitamínových prípravkov často prináša pacientom subjektívnu úľavu.

Zaraďujeme sem predovšetkým tiamín (vitamín B1). Metabolizmus glukózy je závislý od tiamínu, ktorý funguje ako koenzým/kofaktor vo viacerých enzymatických reakciách, zasahuje do metabolizmu cukrov, rozvetvených aminokyselín ako aj do syntézy tukov. Je kofaktorom troch enzýmov: transketolázy, pyruvátdehydrogenázy a α -ketoglutarátdehydrogenázy. U diabetikov býva často deficit tiamínu, a pri hyperglykémii sa preto aktivujú alternatívne metabolické cesty [28]. Tiamín zlepšuje endotelovú funkciu a redukuje oxidačný stres. V šesťtyždňovej nemeckej štúdií [29] z roku 2008 sa preukázal určitý efekt tiamínu (benfotiamín 600 mg/d), najmä čo sa týka redukcie pozitívnych senzitivných symptómov a bolesti.

Nové liečebné možnosti

Sľubné boli experimentálne výsledky s **inhibítormi aldózoreduktázy (ARI)**. Ich predpokladaný účinok je založený na pozorovaní zvýšeného metabolizmu polyolov pri zvieratách s experimentálne navodeným diabetom. Z mnohých štúdií, ktoré prebehli, sa dá uzatvoriť, že priaznivé účinky ARI sa prejavajú tam, kde metabolická porucha ešte nevedla k ťažkým štruktúrnym zmenám periférnych nervov [30]. Viaceré testované látky (sorbinil, tolrestat) však boli stiahnuté z praxe pre ich závažné nežiaduce účinky. Je zrejme, že patogenéza diabetickej neuropatie je príliš zložitá na to, aby ovplyvnenie len jedného z možných patogenetických mechanizmov viedlo k aspoň čiastočnej úprave funkčných alebo štruktúrnych porúch periférnych nervov [31]. Na Slovensku sa ARI netestovali, nie sú ani registrované. Sú registrované len v niekoľkých krajinách (Mexiko, Írsko, Taliansko).

Vo svete doteraz prebehli viaceré štúdie s testovaním ďalších **potenciálne patogeneticky orientovaných liečiv**, ako sú kyanokobalamín, gangliozidy, kyselina gamalinolénová, aminoguanidín, myoinozitol, nervový rastový faktor, vasikulárny endotelový rastový faktor, i. v. imunoglobulín, C-peptid a neurotropné peptidy, inhibítory proteínkinázy C (riboxistaurín) a ďalšie. V týchto štúdiách sa buď účinnosť lieku nepreukázala, alebo ak sa preukázala, tak limitáciou boli ich nežiaduce účinky [32].

SYMPTOMATICKÁ LIEČBA

V tomto prípade ide o liečbu zameranú na subjektívne ťažkosti pacienta, ktorá však nezasahuje priamo do patogenézy neuropatie. Ide o snahu ovplyvniť nepríjemné pocity ako lancinujúce alebo páľivé bolesti, parestézie, dysestézie, svalové kŕče, ďalej ide o zlepšenie celkového prežívania bolesti, úpravu porúch spánkového re-

Tab. 3. Odporúčané lieky pri liečbe bolestivej formy diabetickej polyneuropatie [33].

Etiológia	Účinnosť na úrovni A	Účinnosť na úrovni B	Účinnosť na úrovni C
diabetická polyneuropatia	duloxetín	botulotoxín	karbamazepín
	gabapentín-morfín	dextrometorfán	fenytoín
	TCA	gabapentín/ venlafaxín	
	gabapentín	levodopa	
	nikotínové agonisty		
	nitrátové deriváty		
	oxykodón		
	pregabalín		
	tramadol		
	venlafaxín		

Tab. 4. Špecifikácia liečby pre jednotlivých pacientov podľa Torontského expertného panelu [37].

Komorbidity	Typ poruchy	Kontraindikácie
	glaukóm	TCA
	ortostatická hypotenzia	TCA
	kardiovaskulárne poruchy	TCA
	hepatálne poruchy	duloxetín
	edémy	pregabalín, gabapentín
	neistota, pády	TCA
Ďalšie faktory	nárast hmotnosti	TCA, pregabalín, gabapentín
	cena	duloxetín, pregabalín

žimu. Okrem toho sa liečba zameriava na ovplyvnenie častých spoluprebiehajúcich psychických príznakov, ako sú anxieta, depresia a iné komorbidity [32].

Farmakoterapia neuropatickej bolesti pri bolestivej forme DN nie je ani v súčasnosti celkom uspokojivá, keďže podľa niektorých údajov dosiahne signifikantnú úľavu len menej ako polovica chorých. Ovplyvnenie bolestivých prejavov bežnými analgetikami (kyseľina acetylsalicylová, paracetamol), prípadne nesteroidovými antireumatikami (ibuprofen, indometacín), býva spravidla málo účinné a často sprevádzané závažnými nežiaducimi účinkami.

V súčasnosti je k dispozícii niekoľko odporúčaní pre liečbu neuropatickej bolesti, ktoré boli vypracované na základe preukázateľných výsledkov (evidence-based medicine). Ide o odporúčania Európskej federácie neurologických spoločností (EFNS) [33], britské odporúčania [34], české odporúčania [35] a ďalšie. Odporúčania Európskej federácie neurologických spoločností (EFNS) (tab. 3) [33], Americkej neurologickej akadémie [36], ako aj Torontského expertného panelu (tab. 4) [37] sú zamerané priamo na bolestivú diabetickej neuropatiu. Medzi jednotlivými odporúčaniami nie sú zásadné rozdiely.

Tricyklické antidepresíva (TCA) sa používajú v liečbe neuropatickej bolesti už niekoľko desaťročí, napriek tomu stále patria ku zlatému štandardu v tejto indikácii. Okrem základného mechanizmu ich účinku – blokády spätného vychytávania noradrenalínu a serotonínu – k ich účinnosti prispieva aj interakcia so sodíkovými kanálmi a NMDA-receptormi. Začína sa zväčša amitriptylínom v malých dávkach 12,5 – 25 mg večer a dávka sa titruje len veľmi pomaly (o 25 mg za týždeň), denná dávka 150 mg by sa nemala prekročiť. Limitáciou použitia TCA sú nežiaduce účinky, predovšetkým anticholinergnej povahy (suchosť v ústach, obštipácia, retencia moču, u starších osôb taktiež tachykardia, ortostatická hypotenzia, srdcové arytmie a kognitívne poruchy). Pacienti nad 40 rokov by mali obligátne absolvovať EKG pred nasadením TCA. Americká geriatrická spoločnosť preto neodporúča užívať TCA u seniorov, najmä starších ako 75 rokov.

Podľa medzinárodných smerníc medzi lieky prvej voľby v liečbe neuropatickej bolesti patria aj **duálne inhibítory (SNRIs)** – inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu) – **duloxetín a venlafaxín** [33], ktoré majú síce o niečo nižšiu účinnosť než TCA, ale sú lepšie tolerované a majú nižšie percento nežiaducich účinkov. Všeobecne pri antidepresívach je dôležité spomenúť ich anxiolytický a antidepresívny účinok, ktorý sa znásobuje u diabetikov so sprievodnými psychickými problémami. Najviac sa používa duloxetín, ktorý zvyšuje neuronálnu aktivitu eferentných inhibičných dráh. Výsledky viacerých štúdií preukázali účinnosť duloxetínu pri bolestivej diabetickej neuropatii a približne 50 % pacientov dosiahlo aspoň 50 % redukciu bolesti [37]. Duloxetín má však pomerne časté nežiaduce účinky, najmä na začiatku liečby (nauzea, somnolencia, zápcha, závraty, suchosť v ústach). Kontraindikáciami sú hepatálne poruchy, renálna insuficiencia a glaukóm. Dôležitá je pomalá titrácia dávky od 30 mg/d na bežnú terapeutickú dávku 60 mg/d. U chorých, ktorých stav sa nezlepšuje, sa môže dávka zvýšiť do 120 mg/d.

SsRI (selective serotonin re-uptake inhibitors) sú síce v porovnaní s TCA lepšie tolerované, ale ich účinnosť je na základe výsledkov štúdií o poznanie nižšia. Ako monoterapia nie sú vhodné na liečbu diabetickej bolestivej neuropatie.

Ďalšia možnosť liečby prvej voľby sú **modulátory α -2- δ podjednotky kalciových kanálov**, medzi ktoré patria **gabapentín** a pregabalín. Moduláciou napäťovo riadených kalciových kanálov redukuje influx kalcia do terminálneho neurónu, a tým znižujú sekréciu excitčných mediátorov (glutamátu, noradrenalinu, serotonínu, dopamínu a substance P). Štartovacia dávka gabapentínu býva 300 mg/d, v priebehu týždňa sa odporúča ju zvyšovať až na 900 mg, maximálna dávka býva podľa tolerancie pacienta 1 800 – 3 600 mg/d [37]. Podľa slovenskej štúdie GABRIEL je pri liečbe chronickej neuropatickej bolesti potrebné u pacienta zohľadniť diabeticke etiopatogenézu, ako aj samotnú kompenzáciu diabetu. Pacienti s nedostatočne liečeným diabetom vyžadovali podľa výsledkov štúdie rádo dvojnásobné dávkovanie gabapentínu na dosiahnutie rovnakého terapeutického efektu ako u pacientov s inou etiopatogenézou bolesti [38].

Pregabalín má podobný farmakologický profil, ale šesťkrát silnejšiu väzbovú afinitu k α -2- δ podjednotke a takisto výhodnejšiu farmakokinetiku, čo umožňuje používať nižšie dávky a dávkovanie dvakrát denne. Zvyčajná dávka je 150 – 600 mg/d, efekt závisí od dávky (dávka 150 mg/d je väčšinou nedostatočná). Najčastejšími nežiaducimi účinkami sú závraty, ospalosť a suchosť v ústach, edémy akrálnych častí končatín a priberanie na hmotnosti. Významné je, že okrem redukcie bolesti zlepšujú spánok, ktorý je častou komorbiditou u pacientov s neuropatickou bolesťou [39].

Opioidy sa považujú podľa medzinárodných odporúčaní väčšinou za lieky druhej voľby (event. až tretej voľby), ale niektorým pacientom môžu výrazne pomôcť, lebo určité typy neuropatickej bolesti sú senzitivne na opioidy. Pred-

nosť dávame slabým opioidom (kodeín, tramadol) a zo silných opioidov agonistom M-receptorov (morfín, fentanyl, oxykodón, hydromorfón). Ako liečbu tretej voľby je možné použiť aj buprenorfin (napr. vo forme náplastí) alebo dextrometorfan (antagonista NMDA-receptorov). Ako lieky tretej voľby sa stále odporúčajú „staršie“ antikonvulzíva – **karbamazepín** a **fenytoín**, a podľa niektorých smerníc aj **kyselina α -lipoová** [33,35].

Pri neuropatickej bolesti lokalizovanej na malú oblasť je vhodná lokálna liečba. Výhodou je podstatne menší výskyt nežiaducich účinkov a možnosť kombinácie so systémovou liečbou. Lidokaín znižuje excitabilitu C- a A δ -vláken a k dispozícii je **5 % lidokaínová náplasť**. Aplikuje sa raz denne na bolestivé miesto. Alternatívou je použitie **8 % kapsaicínovej náplasti** [39].

ĎALŠIE MOŽNOSTI LIEČBY

Imunomodulačná liečba diabetickej neuropatie sa nie všeobecne prijíma. Niektoré pracoviská podávajú intravenózne imunoglobulíny (IVIg) iba pri proximálnej symetrickej motorickej polyneuropatii alebo pri bolestivej asymetrickej diabetickej amyotrofii [7].

ACE-inhibítory sú indikované ako lieky prvej voľby u diabetikov s arteriálnou hypertenziou, mohli by sa podieľať na spomalení vývoja diabetickej nefropatie. Je ich možné podávať aj pri diabetickej neuropatii pre ich vazodilatačný účinok, ktorý však nie je dostatočne podporený dôkazmi zo štúdií [27].

Súčasťou liečby diabetickej neuropatie by mala byť aj primeraná **fyzická aktivita** s cvičením dolných končatín a trupového svalstva, rehabilitačná liečba vrátane fyzikálnej terapie, prípadne kúpeľná liečba.

V neposlednom rade je dôležitá dokonalá **hygiena a starostlivosť o dolné končatiny** (chodidlá, predkolenia). Diabetikov je potrebné upozorniť na dôležitosť predchádzania úrazom najmä na dolných končatinách, na nutnosť nosenia pohodlnej obuvi ako aj na potrebu včasného ošetrovania každej rany, trofic-

kých zmien kože či nechťov. Samozrejmosťou by malo byť zanechať fajčenie.

ZÁVER

Aby sme mohli adekvátne liečiť určité ochorenie, musíme ho najprv spoznať. Hovorí sa, že najúčinnnejšou liečbou je prevencia. Aj v prípade DN treba myslieť najprv na ňu, včasne ju diagnostikovať a zvoliť adekvátny terapeutický postup. Je to dôležité najmä vo včasných štádiách neuropatie, ktoré môžu byť v niektorých prípadoch ešte reverzibilné. Veríme, že napredujúci výskum na poli patogenetických procesov pri diabetickej neuropatii ako aj na poli nových medikácií prinesie v blízkej budúcnosti účinnejšie terapeutické postupy.

Literatúra

1. Národné centrum zdravotníckych informácií. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2013; 68–70.
2. Greene DA, Sima AA, Stevens MJ et al. Complications: neuropathy, pathogenetic considerations. *Diabetes Care* 1992; 15(12): 1902–1925.
3. Hajaš G, Jakubička J. Diabeticke neuropatie u detí a adolescentov – prospektívna 5-ročná štúdia. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(1): 51–56.
4. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabet Metab* 1977; 3(2): 97–107.
5. Sima AA. Pathologic definition and evaluation of diabetic neuropathy and clinical correlations. *Can J Neurol Sci* 1994; 21(4): S13–S17.
6. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complication Study. *Diabetologia* 1996; 39(11): 1377–1384.
7. Mazanec R, Bojar M, Nedělka T. Diabeticke neuropatie z pohľadu neurologa. *Neurol Pro Praxi* 2008; 9(4): 245–251.
8. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl 2): S54–S57.
9. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complication Study. *Diabetologia* 1996; 39(11): 1377–1384.
10. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352(4): 341–350.
11. Pambianco G, Costacou T, Ellis D et al. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006; 55(5): 1463–1469.

12. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM et al. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22(9): 1479–1486.
13. Bednařík J, Ambler Z. Léčba diabetické neuropatie. *Neurol pro praxi* 2012; 13 (Suppl E): 25–30.
14. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995; 122(8): 561–568.
15. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the diabetes control and complications trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the epidemiology of diabetes interventions and complications (EDIC) study. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1090–1096. doi: 10.2337/dc09-1941.
16. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. How far have we come? *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S255–S261. doi: 10.2337/dc08-s263.
17. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
18. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6): 280–291. doi: 10.1056/NEJMoa0706245.
19. Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N et al. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2009; 32(10): 1896–1900. doi: 10.2337/dc09-0554.
20. Wiggins TD, Sullivan KA, Pop-Busui R et al. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009; 58(7): 1634–1640. doi: 10.2337/db08-1771.
21. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 393–403.
22. Smith AG, Russell J, Feldman EL et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1294–1299.
23. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III study). ALADIN III study group. Alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1999; 22(8): 1296–1301.
24. Ziegler D, Ametov A, Barinova A et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2365–2370.
25. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetes Med* 2004; 21(2): 114–121.
26. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; 1–8. doi: 10.1155/2012/456279.
27. Halbichová D. Diabetická neuropatie: nové zručnosti a poznatky v léčbě. *Neurol pro praxi* 2011; 12(6): 406–410.
28. Page GLJ, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. *Int J Clin Pract* 2011; 65(6): 684–690. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02680.x.
29. Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(0): 600–605. doi: 10.1055/s-2008-1065351.
30. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1538–1544.
31. Vondrová H. Léčba diabetické polyneuropatie. *Neurol pro praxi* 2008; 9(4): 245–251.
32. Hajaš G. Diabetická neuropatia. *Zdravotnické noviny – Lékařské listy* 2012; 33.
33. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17(9): 1113–1123. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
34. NICE Neuropathic Pain Clinical Guidelines. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG96>.
35. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J et al. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93–101.
36. Brill V, England J, Franklin GM et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 2011; 43(6): 910–917. doi: 10.1002/mus.22092.
37. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. On behalf of the Toronto expert panel on diabetic neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27(7): 629–638. doi: 10.1002/dmrr.1225.
38. Lisý L, Lietava J, Borecký P. GABRIEL – alebo čom hovorí prieskum preskripčných zvyklostí lekárov v liečbe algických foriem periférnych neuropatií gabapentínom. *Neurol pro praxi* 2012; 13(2): 109–113.
39. Ambler Z. Léčba diabetické neuropatie. *Interní Med* 2013; 15(11–12): 358–362.

MUDr. Gabriel Hajaš, PhD.

Neurologická klinika
FSVZ UKF a FN v Nitre
hajas.gabo@gmail.com