

A fájdalmas diabéteszes neuropátia patogenetikai alapon nyugvó és tüneti kezelésének modern szemlélete

Hernyák Marcell dr.,¹ Tóth László dr.,¹ Sztanek Ferenc dr.¹

¹ Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

Kulcsszavak

- cukorbetegség
- diabéteszes neuropátia
- patogenetikailag orientált farmakoterápia
- tüneti fájdalomcsillapító kezelés

Összefoglalás

A diabéteszes neuropátia a cukorbetegség közel egyharmadát érinti, jellegzetes neuropátiás fájdalommal, lábfekély kialakulásával és a halálozás fokozott kockázatával társulhat. A diabéteszes szenzorimotoros polineuropátia klinikai diagnózisa a neuropátiás tünetek és fájdalom alapján meghatározható. A diabéteszes neuropátia terápiája multifaktoriális, melynek során legfontosabb az életmódváltás, a cukorbetegség optimális kontrollja és a kardiovaszkuláris kockázati tényezők kezelése. A patogenetikai alapokon nyugvó farmakoterápia során az alfa-liponsav és a benfotiamin alkalmazására, a tüneti kezelés részeként a neuropátiás fájdalom gyógyszeres csökkentésére, valamint nem gyógyszeres kezelésre van lehetőségünk.

Key words

- diabetes mellitus
- diabetic neuropathy
- pathogenetically oriented pharmacotherapy
- symptomatic pain relief treatment

A modern approach to the causal and symptomatic treatment of painful diabetic neuropathy

Diabetic neuropathy affects approximately one third of diabetic patients and may be associated with neuropathic pain and the development of foot ulcers and an increased risk of death. The clinical diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy can be determined based on neuropathic symptoms and pain. During the

multifactorial treatment of diabetic neuropathy, lifestyle changes, optimal adjustment of diabetes and therapy of cardiovascular risk factors are the most important. As for pathogenetically oriented pharmacotherapy, we have the option of using alpha-lipoic acid and benfotiamine, whereas in the case of symptomatic treatment, we can opt for pharmacological as well as non-pharmacological treatment options to reduce neuropathic pain.

A diabéteszes neuropátia a perifériás idegrendszer szomatikus és az autonóm idegrendszer vegetatív rostjait érintő betegség, amely a cukorbetegség talaján alakul ki, és a folyamatban egyéb idegkárosodást kiváltó kóroki tényező nem azonosítható.¹ A leggyakoribb megjelenési formája a diabéteszes szenzomotoros polineuropátia (DSPN), amely a cukorbeteg közel egyharmadát érinti.² Krónikus disztális típusú nyugalmi neuropátiás fájdalom alatt olyan, legalább három hónapon át fennálló, állandó vagy visszatérő fájdalmat értünk, amely a környéki szomatoszenzoros idegrendszer érintettsége miatt alakul ki. A klinikailag igazolt DSPN nemcsak a diabéteszes láb szindrómának vagy az összhálózásnak a független kockázati tényezője, hanem a kardiovaszkuláris betegségek kialakulását is előre jelezheti.³

A DIABÉTESZES SENZOMOTOROS POLINEUROPÁTIA KLINIKAI JELLEMZŐI ÉS DIAGNÓZISA

A DSPN disztálisan és szimmetrikusan az alsó és felső végtagokban jelentkező, szenzoros és motoros jellegű polineuropátia, amelyet a tartósan magas vércukorszint okozta glükotoxicitás és egyéb kardiovaszkuláris kockázati tényezők következtében kialakuló endotélfunkciózavar és kóros sejtszintű metabolikus folyamatok idéznek elő. A kardiovaszkuláris kockázati tényezők közül az előrehaladott életkor, a testmagasság, az elhízás, a magas vérnyomás, a dohányzás és a kóros lipidértékek bizonyultak független rizikótényezőnek a DSPN kialakulása szempontjából.⁴ A DSPN gyakran jár együtt autonóm idegrendszeri érintettséggel is, mely kezdetben sokszor tünetszegény, majd megfelelő kezelés nélkül progresszív, irreverzibilis szimpatikus és paraszimpatikus

idegrendszeri károsodást eredményez, és kardiovaszkuláris betegségek kialakulásához vezethet.⁵ A DSPN tünetei legtöbbször a talpon és a lábfejen alakulnak ki először a hosszú alsó végtagi axonok sérülékenysége miatt. Az axondegeneráció később továbbhalad proximális irányban és akár a felső végtagokat is érintheti, ún. kesztyű-zokni eloszlású idegi károsodás formájában. Az érző idegrostok érintettsége klinikailag érzékszavar formájában észlelhető pozitív tüneteket (fájdalmat, zsibbadást), illetve negatív tüneteket (érzéskieséseket) okozhat a vékony és a vastag idegrostok (hőmérséklet, fájdalom, tapintás, nyomásérzés, vibráció, propiocepció) működéséhez kapcsolódóan, megnyilvánulhat továbbá ataxiás járás formájában is.¹ Kiemelendő, hogy a cukorbeteg betegek harmadában-negyedében igazolható súlyos neuropátiás szövődmény, ennek ellenére az érintett cukorbeteg akár 50%-a tünetszegény vagy akár tünetmentes is lehet.^{2,5}

A DSPN diagnosztikája magában foglalja az általános és neurológiai vizsgálatot, a lábak fizikális vizsgálatát, valamint egyszerű, szemikvantitatív, így mellett használható eszközökkel végzett neurológiai vizsgálatot.² A neuropátiás fájdalom megítélésére fájdalomértékelő és életminőséget felmérő kérdőívek alkalmazhatóak. A gondos anamnézissel felvételen túl leggyakrabban a 128 Hz-es Rydel-Seiffer-féle kalibrált hangvilla tesztet használhatjuk a vibrációérzet (mélyérzés) vizsgálatára, a felületes nyomásérzés megítélésére pedig a 10 grammos Semmes-Weinstein-féle monofilamentteszt alkalmas, ezekkel a vizsgálatokkal a vastag, myelinizált idegrostok károsodása mérhető fel. Ha a típusos tünetek és a szűrővizsgálatok alapján DSPN vélemezhető, egyéb bizonyító, az idegvezetési sebességet mérő elektrofiziológiai vizsgálat (ENG) elvégzésére általában nincs szükség, alkalmazása csak akkor indokolt, ha egyéb etiológiai tényező felmerül vagy atípusos neurológiai tünetek miatt nem egyértelmű a diagnózis.⁴

I DSPN ÉS A NEUROPÁTIÁS FÁJDALOM KEZELÉSE

A DSPN kezelése három fő elven nyugszik:

1. cukorbetegség optimális kezelése, ideértve az életmódváltást, a hatékony vércukorkontrollt és a kardiovaszkuláris kockázati tényezőket, mint a hipertónia, a lipideltérések kezelését,
2. patogenetikailag orientált, célzott gyógyszeres terápia és
3. tüneti fájdalomcsillapítás.

A DSPN kezelésében alkalmazott gyógyszerek dózisait és gyakori mellékhatásait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

A diabéteszes neuropátia általános kezelése

A cukorbetegség hatékony kezelése a diabéteszes neuropátia progresszióját is lassíthatja. A Look AHEAD tanulmányban azon elhízott vagy túlsúlyos 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) szenvedő betegek között, akik az intenzív életmód-intervenció ágon jelentősebb testsúlycsökkenést értek el az alacsonyabb kalóriabevitel és a fokozott fizikai aktivitás révén, a neuropátiás tünetek alacsonyabb előfordulása volt észlelhető a kontrollcsoporthoz képest.⁶ A DCCT/EDIC tanulmányban az intenzifikált inzulinkezeléssel elért közel normális vércukorszint csökkentette a DSPN progresszióját 1-es típusú cukorbetegség esetében.⁷ Azonban az intenzifikált glükózcsökkentő terápia kedvező hatását nem sikerült igazolni a DSPN megelőzésére vagy progressziójának mérséklésére T2DM-ben.⁸ A Steno-2 vizsgálatban a kardiovaszkuláris kockázat több tényezőjének hatását vizsgálták a T2DM mikrovaskuláris szövődményeire vonatkozóan, de a kardiovaszkuláris kockázat csökkenésével nem igazolódott kedvező hatás a DSPN kialakulása tekintetében.⁹ Mindazonáltal a nemzetközi ajánlások alapján kívánatos a vércukorszint optimalizálása annak érdekében, hogy mérsékeljük a DSPN progresszióját cukorbetegségben.^{4,5}

Patogenetikai alapon nyugvó gyógyszeres terápia

A DSPN patogenezeise részleteiben jelenleg is tisztázatlan és számos kórfolyamat együttesen játszhat szerepet a kialakulásában. A tartósan magas vércukorszint és a kóros szérumlipidek a mitokondriumokban felhalmozódó

szubsztráttúlsúlyt eredményeznek, ami mitokondriális funkciózavarhoz és reaktív oxigéngyökök és karbonilok túltermeléséhez vezet. A reaktív oxigéngyökök és karbonilok sejtmagi DNS-károsodást okoznak, ami aktiválja az aldóz-reduktázt és a poli(ADP-ribóz)-polimeráz-1 enzimet a citotoxikus és regeneratív folyamatok során.¹⁰ Az oxidatív stressz által kiváltott kulcsfontosságú glikolitikus enzimek gátlása aktiválja a diabéteszes neuropátia kialakulásában érintett fő anyagcsere-útvonalakat: poliol útvonalat, hexózamin útvonalat, protein-kináz C aktivitást és az előrehaladott glikációs végtermékek felhalmozódását.¹¹ Ezekre a patogenetikai mechanizmusokra alapozva olyan terápiás lehetőségek állnak rendelkezésünkre, amelyek kedvezően befolyásolhatják a háttérben álló idegkárosodás folyamatát és nem csak a fájdalom tüneti kezelését célozzák meg.¹²

Világszerte számos országban az antioxidáns alfa-liponsav és az előrehaladott glikációs végtermékek felhalmozódását gátló benfotiamin (zsírban oldódó tiaminszármazék) a DSPN kezelésére törzskönyvezett készítmények.¹³ A poli(ADP-ribóz)-polimeráz-inhibitor actovegint, egy borjúvérből kivont, deproteinizált ultrafiltrátumot csak néhány kelet-európai országban engedélyezték, míg az aldóz-reduktáz-inhibitor epalrestat csak Japánban és Indiában került forgalomba.^{14,15} Számos metaanalízis igazolta, hogy a parenterálisan adott napi 600 mg alfa-liponsav-infúziók javították a neuropátiás tüneteket már 1–3 hetes alkalmazást követően. Ezenkívül 5 hetes és 6 hónapos per os 600–1200 mg alfa-liponsav-kezelés csökkentette a DSPN fő tüneteit, ideértve a fájdalmat, a paresztéziákat és a zsibbadást is.^{16,17} A NATHAN 1 vizsgálatban enyhe és közepes súlyosságú, de többségében tünetmentes DSPN-ben szenvedő cukorbeteg esetében az idegi károsodás mértékének javulását mutatták ki 4 éves alfa-liponsav-kezelés hatására.¹⁹ Ezzel szemben a szintén antioxidáns E-vitamin nem csökkentette a neuropátiás tüneteket 1 évig tartó kezelés során.²⁰ A BENDIP tanulmány azt mutatta, hogy a neuropátiás tünetek javultak 6 hetes, nagy dózisú benfotiaminnal történő kezelés hatására.²¹ Hazai szerzők retrospektív, az MDT DIAB EPI vizsgálat részét képező adatbázis-elemzés során az alfa-liponsav adásával végzett, patogenetikai alapon nyugvó terápia mellett a kardio- és cerebrovaszkuláris megbetegedések, a daganatos betegségek és az összhalálozás

1. táblázat. A DSPN kezelésében alkalmazott gyógyszerek dózisa és mellékhatásai a klinikai gyakorlatban

Gyógyszer	Gyógyszercsoport	Kezdő dózis (mg/nap)	Fenntartó dózis (mg/nap)	Adagolás	Maximálisan engedélyezett adag (mg/nap)	Gyakoribb mellékhatások
Célzott gyógyszeres oki terápia						
Alfa-liponsav	antioxidáns	600 (orálisan vagy iv.)	600 (orálisan)	naponta egyszer	600 (orálisan vagy iv.)	nem jellemző
Benfotiamin	B ₁ -vitamin-derivátum	120–600	300	naponta egyszer	600	nem jellemző
Fájdalmas neuropátia tüneti kezelése						
Gabapentin	α ₂ δ kalciumcsatorna ligand	300–600	1200–3000	3–4 adagra osztva	3600 (vese-elégtelenség esetén dózisredukció)	álmosság, szédülés, ataxia, vírusfertőzések, fáradtság, láz
Pregabalin	α ₂ δ kalciumcsatorna ligand	75–150	150–450	2–3 adagra osztva	600 (vese-elégtelenség esetén dózisredukció)	álmosság, szédülés, fejfájás
Duloxetin	szero-tonin- és noradrenalin-visszavétel-gátló	30	60	naponta egyszer	120	álmosság, fejfájás, hányinger, szájszárazság
Venlafaxin	szero-tonin- és noradrenalin-visszavétel-gátló	37.5	150–225	2–3 adagra osztva	375	álmosság, szédülés, szédáció, fejfájás, hányinger, szájszárazság, székrekedés, hyperhidrosis
Amitriptilin	triciklusos antidepresszáns	10–25	25–100	naponta kétszer	150	álmosság, szédülés, fejfájás, dysarthria, agresszió, szájszárazság, hányinger, székrekedés, súlygyarapodás, hyperhidrosis, tachycardia, szívdobogásérzés, ortosztatis hipotenzió, remegés, akkomodatív diszfunkció, orrdugulás
Tramadol	parciális μ-opioid, szero-tonin-visszavétel-gátló	50–100	100–200	2–4 adagra osztva	400	szédülés, hányinger
Helyi hatású fájdalomcsillapítók						
Kapszaicin 8%-os tapasz	transziens receptor potenciál vanilloid-1 agonista			egyszeri alkalmazás, tapasz felhelyezése 30 percre	egyszerre maximum 4 tapasz	lokális reakció

kockázati arányának csökkenését észlelték a tüneti kezelésben részesülő betegekkel összehasonlítva.²²

Fájdalmas neuropátia tüneti kezelése

A neuropátiás fájdalom gyógyszeres kezelése során gondos dózistitrlással kell a megfelelő és hatékony készítményt kiválasztani a hatásosság és mellékhatások figyelembevételével. A hatástalanságot csak a megfelelő dózis alkalmazása mellett, 2–4 hét kezelés után lehet kimondani. A fájdalom 30–49%-os csökkenését klinikailag releváns válasznak tekinthetjük, ugyanakkor az 50% feletti csökkenés markáns fájdalomcsillapításnak tekinthető, amely pozitív hatással bír az alvászavarra, fáradtságra, depresszióra, valamint az életminőségre és a munkavégzésre.² Mivel a klinikai vizsgálatok során bármely monoterápia esetén maximálisan 50%-os hatékonyságot igazoltak, fájdalomcsillapítók kombinált alkalmazása is hasznos lehet. Emellett a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokat figyelembe kell venni, tekintettel a cukorbetegség által gyakran szedett számos egyéb gyógyszerekre is.²

A legújabb terápiás ajánlás szerint a fájdalommal járó DSPN kezelésére és általában a neuropátiás fájdalomra vonatkozóan leggyakrabban ajánlott gyógyszercsoportok a feszültségfüggő kalciumcsatorna $\alpha 2\delta$ alegységére ható ligandok (gabapentinoidok: pregabalin, gabapentin), a szerotonin- és noradrenalin visszavétel-gátlók (elsősorban a duloxetin és venlafloxin) és a triciklusos antidepresszánsok (elsősorban az amitriptilin).² A nemzetközi irányelvek elsőként választandó vagy másodvonalban ajánlják ezeket a készítményeket, azonban meg kell jegyezni, hogy egy korábban megjelent szisztematikus szakirodalmi áttekintés alapján a neuropátiás fájdalom csökkentésére a duloxetin, venlafloxin csupán közepes, a triciklusos antidepresszánsok és a pregabalin pedig gyenge erősségű evidenciával rendelkeztek, gabapentin nem is szerepelt az ajánlott készítmények között.²² Az Egyesült Államok Egészségügyi Kutatási és Minőségügyi Ügynöksége által elkészített összehasonlító hatékonysági vizsgálat jelentésében a szerotonin- és noradrenalin visszavétel-gátlók rendelkeztek mérsékelt erősségű evidenciával a DSPN-hez kapcsolódó fájdalom csökkentésére, és alacsonyabb szintű evidenciával a pregabalin, az opioidok és az alfa-liponsav hatékonyabbnak

bizonyult a placebohoz képest a neuropátiás fájdalom csillapításában.²³ Ezen ellentmondásokra tekintettel a hatékonyság vizsgálatára és az ajánlások harmonizációjára nagyobb erőfeszítéseket kellene tenni a jövőben.

Gabapentinoidok

A pregabalin hazánkban is gyakran alkalmazott tüneti terápiás gyógyszer a DSPN esetében, a gabapentinnel ellentétben lineáris, dózisfüggő felszívódást mutat a terápiás tartomány eléréséig és gyorsabban fejt ki a hatását.⁵ A pregabalin és a gabapentin alkalmazható májelégtelenségben és dóziscsökkentéssel veseelégtelenségben is. Alkalmazása során súlygyarapodást, ödémaképződést és központi idegrendszeri mellékhatásokat, például álmoságot vagy szédülést válthat ki. Körültekintéssel kell alkalmazni NYHA III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenségben, vagy olyan cukorbetegknél, akik esetlegesen pioglitazont szednek. A mellékhatások gyakrabban fordulnak elő a dózis növelésével, de az életkorral nem mutat összefüggést.²⁴ A pregabalin dózisfüggő módon csökkentette a DSPN-ben szenvedő betegek neuropátiás fájdalmát, és a napi 2×300 mg pregabalin alkalmazása még hatékonyabbnak bizonyult, mint a napi 2×150 mg-os dózis.²⁴ A gabapentin esetén gyakori az aluldozírozás, a kezelést napi 300–600 mg dózissal kezdetjük, fenntartó adagnak 900–1200 mg javasolt, majd a gyógyszer adagja a szükséges, hatékony dózissig titrálendő fel. A DSPN kezelésére a gabapentin általában 900–2400 mg napi adagban javasolt, maximálisan akár 3600 mg is adható.²

Triciklusos antidepresszánsok

A triciklusos antidepresszánsok által biztosított fájdalomcsillapítás feltételezett mechanizmusa a norepinefrin és/vagy szerotonin újrafelvételének gátlása a központi leszálló fájdalom szabályozó rendszerek szinapszisiban, valamint a gerincvelői N-metil-D-aszpartát-receptor gátlása révén alakulhat ki. A triciklusos antidepresszánsok közül az amitriptilint szélesebb körben használják a neuropátiás fájdalom esetében, mint a nortriptilint, az imipramint és a desipramint.²⁵ A leggyakoribb mellékhatások közé tartozik a fáradtság, a szájszárazság és a súlygyarapodás. Ellenjavalltak lehetnek ortosztatikus

hipotenzió, prosztata-hiperplázia, zárt zugú glaukóma, instabil angina, közelmúltban történt szívizominfarktus, szívelégtelenség, kamrai ritmuszavar, jelentős szív-ingerületvezetési zavar vagy hosszú QT szindróma esetén. Az antikolinerg mellékhatások súlyosbíthatják a kardiovaszkuláris és a vastagbél autonóm neuropátiáját, ezért idős betegeknél kerülni kell a 100 mg feletti dózisokat.²

Szerotonin- és noradrenalin visszavétel-gátlók

Számos klinikai vizsgálat igazolja a duloxetin hatékony és klinikailag jelentős mértékű fájdalomcsökkentő hatását a DSPN-ben szenvedő cukorbeteg betegeknél.^{22,23,26} Előnyös a depresszióra kifejtett kedvező hatása is, ami gyakori társbetegség a fájdalmas DSPN-ben szenvedő betegeknél, és ellentétben a triciklusos antidepresszánsokkal és a gabapentinoidokkal, ez a készítmény nem okoz súlygyarapodást.² Napi 60–120 mg dózisban javasolt az adagolása. A duloxetint kerülni kell májelégtelenségben vagy súlyos vesebetegségben. A leggyakoribb mellékhatások közé tartozik az álmoság, a fejfájás és a hányinger. A vérnyomás ellenőrzése szükséges az alkalmazása során, és potenciális vérzéses szövődeményeket is figyelembe kell venni antikoagulánsokat szedő betegeknél. A kezelés elhagyásakor jelentős megvonási tünetekre lehet számítani.²⁷

Opioidok

A potens fájdalomcsillapító opioidok esetén a Cochrane-elemzések arra a következtetésre jutottak, hogy az oxycodon és a tramadol alkalmazására csak korlátozott bizonyítékok állnak rendelkezésre fájdalmas neuropátiában, kis betegszámú tanulmányok alapján.^{28,29} Mivel a tramadolnak szerotonin visszavétel-gátló tulajdonsága van, nem alkalmazható szerotoninerg gyógyszerekkel együtt. Az opioidokkal végzett hosszú távú vizsgálatok során csekély mértékű fájdalomcsillapítást tapasztaltak DSPN-ben, valószínűleg az opioidtolerancia vagy az opioidok okozta hiperalgéria miatt.³⁰

Helyi hatású fájdalomcsillapítók

A helyi fájdalomcsillapító kezelés alternatíva lehet a szisztémás farmakoterápiával szemben, mivel kevesebb

mellékhatással és gyógyszer-interakcióval társulnak. A kapszaicin, a tranziens receptor potenciál vanilloid-1 receptor (TRPV1) erősen szelektív agonistája, 8%-os transzdermális tapasz formájában törzskönyvezett a perifériás neuropátiás fájdalom kezelésére.³¹ Egy randomizált, kontrollált vizsgálatban kapszaicint tartalmazó 8%-os tapasz egyszeri 30 perces alkalmazásával 3 hónapon át enyhítette a neuropátiás fájdalmat, szükség esetén 2–3 havonta megismételhető.³²

Egyéb lehetőségek

Az egyszerű fájdalomcsillapítók (például ibuprofen, diklofenák, paracetamol) nem számítanak hatásos kezelésnek fájdalmas DSPN esetén. A kannabisz alapú gyógyszerek potenciális hátrányai meghaladhatják a kezelés lehetséges előnyeit a krónikus neuropátiás fájdalomban.^{33,34} Cukorbetegségben gyakran alakul ki D₃-vitamin-, B₁₂-vitamin- és egyéb B-vitamin-hiány, ilyen esetekben ezek pótlása kívánatos.^{35,36} A B₁₂-vitamin pótlása a hiányállapotban szenvedő DSPN-betegeknél hatásosnak bizonyult a fájdalom intenzitásának és a szudomotoros funkciózavar mérséklésében.³⁷ A túlzott B₆-vitamin-bevitel azonban neurotoxikus mellékhatással járhat.³⁸ A magnézium, mint természetes kalciumantagonista, gátolja az N-metil-D-aszpartát-receptort, cukorbetegségben és DSPN fennállása esetén csökkent szérumban magnéziumszint figyelhető meg, ezért a magnéziumpótlás releváns lehet a magnéziumhiánnyal küzdő cukorbeteg betegek számára, de további tanulmányokra van szükség általános következtetések levonásához.³⁹

Fájdalomcsillapító kombinációs kezelés

Általánosságban a fájdalmas DSPN-től szenvedő személyek csupán 50%-a reagál a fájdalomcsillapító monoterápiára.⁴⁰ Ezért kombinált gyógyszeres kezelés lehet szükséges azoknál a fájdalmas neuropátiában szenvedő cukorbeteg betegeknél, akiknél csak részleges válasz észlelhető, vagy akiknél a nem tolerálható mellékhatások miatt nem lehet további dózisémelést végezni. A kombinációs kezelést lépcsőzetesen javasolt felépíteni, a hatékony fájdalomkezelés során a fájdalomcsillapítás és a mellékhatások kedvező egyensúlyára kell törekedni. A gyógyszer-kombinációknak szinergisztikus hatásai lehetnek, és jobb

fájdalomcsillapítást és kevesebb mellékhatást nyújthatnak, mint a monoterápia, mivel több patomechanizmust célozhatnak meg. Bár korlátozottak a rendelkezésre álló bizonyítékok, de terápiás előnyre számíthatunk a kombinált gyógyszeres kezeléstől, különösen a gabapentinoid és antidepresszáns szerek kombinációja esetén.⁴⁰

Nem gyógyszeres kezelés

Nem kielégítő gyógyszeres fájdalomcsillapítás esetén a nem gyógyszeres kezelési modalitásokat, mint a pszichológiai támogatást, a transzkután elektromos ideg- vagy izomstimulációt és az akupunktúrát érdemes lehet fontolórra venni DSPN-ben is, annak ellenére, hogy hatásosságukkal kapcsolatban kevés bizonyíték áll rendelkezésünkre.⁴¹ A fájdalmas DSPN gyógyszeres terápiájára refrakter betegeknél a gerincvelő-stimuláció markáns fájdalomcsillapításhoz és az életminőség javulásához vezethet.⁴²

KÖVETKEZTETÉSEK

Az elmúlt évtizedekben jelentős előrelépések történtek a DSPN patofiziológiájának megértésében, ennek ellenére a diabéteszes neuropátia továbbra is aluldiagnosztizált és alulkezelt mikrovaskuláris szövődmény. A DSPN terápiájában rendelkezésre álló, patogenetikai alapokon nyugvó terápia hatékonyságát számos klinikai vizsgálat igazolta, az alfa-liponsav a neuropátia kialakulását és progresszióját is gátolhatja cukorbetegségben. A tüneti fájdalomcsillapítás gyógyszereinek hatékonysága viszont korlátozott, a kezelésre vonatkozó ajánlások alapját képező, rendszerintű elemzésekből származó bizonyítékok gyakran nem kellően erősek. A nem gyógyszeres terápia mellett a célzott gyógyszeres, patogenetikai alapon nyugvó terápia (alfa-liponsav és benfotiamin) és a fájdalmas neuropátia tüneti kezelésének korai és hatékony kombinációjával elérhetjük el a legjobb eredményt a cukorbetegknél.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Kempler P: A diabéteszes neuropathia klinikai képe és diagnosztikája. *Orvosi Hetilap* 2002; 143: 1113-1120.
2. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, et al.: Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186: 109063. doi:10.1016/j.diabres.2021.109063
3. Coppini DV, Bowtell PA, Weng C, et al.: Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 519-523. doi:10.1016/s0895-4356(99)00170-5
4. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285-2293. doi:10.2337/dc10-1303
5. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al.: Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017; 40: 136-354. doi:10.2337/dc16-2042
6. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia* 2017; 60: 980-988. doi:10.1007/s00125-017-4253-z
7. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014; 37: 31-38. doi:10.2337/dc13-2114
8. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al.: Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169. doi:10.1136/bmj.d4169
9. 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: 580-591. doi:10.1056/NEJMoa0706245
10. Biessels GJ, Bril V, Calcutt NA, et al.: Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: a consensus statement of the diabetic neuropathy study group of the EASD (Neurodiab). *J Peripher Nerv Syst* 2014; 19: 77-87. doi:10.1111/jns.12072
11. Bönhof GJ, Herder C, Strom A, et al.: Emerging Biomarkers, Tools, and Treatments for Diabetic Polyneuropathy. *Endocr Rev* 2019; 40: 153-192. doi:10.1210/er.2018-00107
12. Boulton AJ, Kempler P, Ametov A, et al.: Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29: 327-333. doi:10.1002/dmrr.2397
13. Papanas N, Ziegler D. Efficacy of alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 2721-2731. doi:10.1517/14656566.2014.972935
14. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, et al.: Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 1479-1484. doi:10.2337/dc09-0545
15. 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: 1538-1544. doi:10.2337/dc05-2370
16. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al.: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114-121. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
17. 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; 2012: 456279. doi:10.1155/2012/456279

18. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al.: Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054-2060. doi:10.2337/dc11-0503
19. Hor CP, Fung WY, Ang HA, et al.: Efficacy of oral mixed tocotrienols in diabetic peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018; 75: 444-452. doi:10.1001/jamaneurol.2017.4609
20. 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: 600-605. doi:10.1055/s-2008-1065351
21. Waldfogel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al.: Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology* 2017; 88: 1958-1967. doi:10.1212/WNL.0000000000003882
22. Jermendy G, Rokszi G, Fábán I, et al.: Diabéteszes neuropátiában szenvedő cukorbeteg morbiditási és mortalitási adatai: alfa-liponsavval végzett oki vs. tüneti terápia összehasonlítása – hazai, országos adatbázis elemzésének eredményei. *Diabetologia Hungarica* 2023; 31(6): 449-458. doi:10.24121/dh.2023.24
23. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, et al.: Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335>
24. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, et al.: Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Fam Pract* 2010; 11: 85. doi:10.1186/1471-2296-11-85
25. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, et al.: Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: A systematic review. *Pain Ther* 2021; 10: 55-68. doi:10.1007/s40122-020-00210-3
26. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ: Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD007115. doi:10.1002/14651858.CD007115.pub3
27. Fava GA, Benasi G, Lucente M, et al.: Withdrawal symptoms after serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor discontinuation: systematic review. *Psychother Psychosom* 2018; 87: 195-203. doi:10.1159/000491524
28. Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al.: Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 7: CD010692. doi:10.1002/14651858.CD010692.pub3
29. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, et al.: Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD003726. doi:10.1002/14651858.CD003726.pub4
30. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al.: Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 320: 2448-2460. doi:10.1001/jama.2018.18472
31. Bonezzi C, Costantini A, Cruccu G, et al.: Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2020; 21: 1377-1387. doi:10.1080/14656566.2020.1759550
32. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, et al.: Capsaicin 8% patch in painful diabetic peripheral neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain* 2017; 18: 42-53. doi:10.1016/j.jpain.2016.09.008
33. Mücke M, Phillips T, Radbruch L, et al.: Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD012182. doi:10.1002/14651858.CD012182.pub2
34. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, et al.: Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabisbased medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 2010; 33: 128-130. doi:10.2337/dc09-1029
35. Shen L, Zhuang QS, Ji HF. Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol Nutr Food Res* 2016; 60: 1059-1067. doi:10.1002/mnfr.201500937
36. Nix WA, Zirwes R, Bangert V, et al.: Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 107: 157-165. doi:10.1016/j.diabres.2014.09.058
37. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al.: Vitamin B₁₂ supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind. Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2021; 13: 395. doi:10.3390/nu13020395
38. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL, et al.: Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16: CD004573. doi:10.1002/14651858.CD004573.pub3
39. Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, et al.: Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? *Diabetes* 2016; 65: 3-13. doi:10.2337/db15-1028
40. Holbech JV, Jung A, Jonsson T, et al.: Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res* 2017; 10: 1467-1475. doi:10.2147/JPR.S138099
41. Amato Nesbit S, Sharma R, Waldfogel JM, et al.: Nonpharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 15-25. doi:10.1080/03007995.2018.1497958
42. Petersen EA, Stauss TG, Scowcroft JA, et al.: Effect of high frequency (10-kHz) spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 687-698. doi:10.1001/jamaneurol.2021.0538