

Léčba diabetické neuropatie

prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.¹, prof. MUDr. Zdeněk Ambler, DrSc.²

¹Neurologická klinika LF MU a FN Brno

²Neurologická klinika LF UK a FN Plzeň

Dosavadní studie neprokázaly léčebný postup, který by byl schopen obnovit funkci postižených nervových vláken. Existují však léčebné postupy, které mohou zmírnit tíži neuropatie či jednotlivé symptomy. Přesná a důsledná kontrola glykémie je považována za zásadní pro oddálení rozvoje polyneuropatie a zpomalení jejího progresu. K redukci rizika rozvoje polyneuropatie vede i pozitivní ovlivnění kardiiovaskulárních rizikových faktorů a změny životního stylu u prediabetu: intenzivní dieta vedoucí k redukci hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity. U bolestivé diabetické neuropatie jsou doporučovanými léky 1. volby k ovlivnění neuropatické bolesti modulatory α_2 - δ podjednotky kalciových kanálů (gabapentin a zejména pregabalin), kombinované inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (zejména duloxetin) a tricyklická antidepresiva; dalšími léčebnými možnostmi jsou opioidy a tramadol (zejména v kombinaci s léky 1. volby), kyselina alfa-lipoová a při lokalizované bolesti s alodynií léčba náplastmi (5% mesocain, 8% kapsaicin).

Klíčová slova: diabetická polyneuropatie, diabetická periferní neuropatická bolest, kontrola glykémie.

Treatment of diabetic neuropathy

No current disease-modifying treatments have been shown definitively in randomized clinical trials to reduce or reverse diabetic sensory polyneuropathy, but there are approaches to reduce the severity of diabetic neuropathy. Aggressive glycemic control is considered as principal therapeutic measure to postpone development of neuropathy development and to slow its progression. The risk of neuropathy development is also reduced by optimal management of modifiable cardiovascular risk factors and in prediabetes also by lifestyle interventions leading to weight loss and increased physical activity. Modulators of α_2 - δ subunit of calcium channels (gabapentin and especially pregabalin), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (especially duloxetine) and tricyclic antidepressants are the recommended treatments of the first choice for painful diabetic neuropathies; among other options are opioids and tramadol (especially in combination with drugs of the first choice), alpha-lipoic acid, and in localized pain with allodynia plasters with 5% mesocain or 8% capsaicin.

Key words: diabetic polyneuropathy, diabetic peripheral neuropathic pain, glycemic control.

Neurol. praxi 2012; 13(Suppl. E): 25–30

Seznam zkratk

ALA – alfa-lipoová kyselina

DCCT – The Diabetes Control and Complication Trial

DM1 – diabetes mellitus 1. typu

DM2 – diabetes mellitus 2. typu

DPN – diabetická polyneuropatie

HbA1c – glykovaný hemoglobin

HD – high density

IFG – abnormální glykémie na lačno

IGT – porucha glukózové tolerance

LD – low-density

TCA – tricyklická antidepresiva

TSS – Total Symptom Score

diabetu a trvání diabetu (Dyck et al., 2006). Tíže diabetické neuropatie je však ovlivněna i přítomností kardiiovaskulárních rizikových faktorů: arteriální hypertenze, obezity (vyjádřené body mass indexem), hyperlipidémie a kouření a dále přítomností dalších mikrovaskulárních komplikací diabetu (Zilliox a Russell, 2011).

Léčba modifikující průběh diabetické neuropatie („disease modifying treatment“)

Dosavadní studie neprokázaly léčebný postup, který by byl schopen obnovit funkci postižených nervových vláken. Existují však léčebné postupy, které mohou zmírnit tíži neuropatie či jednotlivé symptomy.

Kontrola glykémie

U **diabetu typu 1** (DM1) je prokázáno, že intenzivní léčba diabetu redukuje rozvoj neuropatie.

Důsledná kontrola glykémie dokáže oddálit rozvoj polyneuropatie a zpomalit její progresi. V 5leté studii The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) měli pacienti s DM1, kteří byli léčeni intenzivní inzulinoterapií, o 64% nižší pravděpodobnost rozvoje polyneuropatie oproti nemocným, léčeným standardně (DCCT

group, 1993). Intenzivní inzulinoterapie rovněž účinněji bránila progresi DPN (DCCT group, 1995). Tato studie přinesla definitivní důkaz asociace mezi chronickou hyperglykemií a neuropatií a dále průkaz efektu léčby na redukci rizika rozvoje neuropatie u DM1. Studie rovněž prokázala, že rizikovými faktory rozvoje neuropatie je přítomnost dalších mikrovaskulárních komplikací (retinopatie, nefropatie) a celková expozice hyperglykémii. Efekt léčby na rozvoj a progresi neuropatie byl obdobný v primární prevenci (u diabetiků bez neuropatie) i sekundární prevenci (u nemocných s již rozvinutou DSP), zatímco u kardiiovaskulární autonomní neuropatie byl efekt zaznamenán pouze v primární prevenci. Elektrofyzilogické kondukční parametry vykazovaly v intenzivně léčené skupině během 5leté studie významněji pomalejší deterioraci a v některých případech i mírné zlepšení. Navazující studie NeuroEDIC prokázala, že efekt intenzivní inzulinoterapie přetrvává dlouhodobě (Albers et al., 2010) a dlouhodobý efekt intenzivní léčby na incidenci kardiální autonomní neuropatie byl dokonce výraznější, než ovlivnění výskytu neuropatie. Studie EuroDiab ve shodě se studií DCCT upřesnily, že rizikovými faktory rozvoje diabetické neuropatie jsou trvání diabetu a dále hodnota glykovaného hemoglo-

Úvod

Optimální léčba by měla zahrnovat simultánní intervenci s ovlivněním vlastní nemoci, hlavních symptomů, ale i komorbidit nebo sekundárních symptomů.

Hlavním patofyziologickým faktorem, vedoucím k rozvoji diabetické neuropatie a dalších mikrovaskulárních komplikací (nefropatie, retinopatie), je chronická hyperglykémie. Chronická expozice hyperglykémii je dále ovlivněna faktory, jako hodnota glykémie na lačno a glykovaného hemoglobinu (HbA1c), věk nemocných při vzniku

Obrázek 1. Intenzivní léčba u DM2 neměla žádný vliv na progresi polyneuropatie (The ADVANCE Collaborative Group, 2008)

	Intenzivní léčba (n = 5 571)	Standard (n = 5 569)	Ve prospěch intenzivní/standardní	Relativní redukce rizika (95 % CI)
Srdeční selhání	220 (3,9%)	231 (4,1 %)		5% (-14 až 21)
Periferní cévní příhody	343 (6,2%)	366 (6,6%)		6% (-9 až 19)
Nová nebo zhoršená neuropatie	2 353 (42,2%)	2 311 (41,5 %)		-4% (-10 až 2)

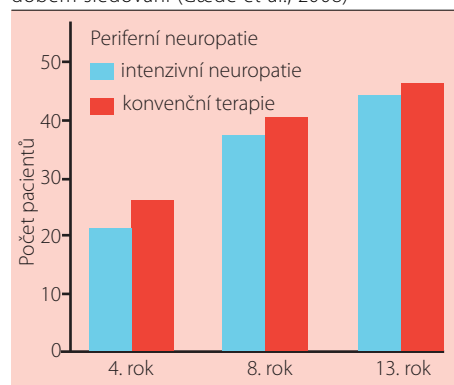
0,5 1,0 2,0
poměr rizik
(hazard ratio)

binu a jeho změna v čase a dále prokázala zvýšené riziko neuropatie při přítomnosti rizikových kardiovaskulárních faktorů (Tefaye et al., 2005).

U pacientů s **diabetem typu 2** (DM2), kterých je ovšem výrazná většina, jsou výsledky velmi variabilní a intenzivní léčba buď neměla žádný, nebo pouze částečný vliv na progresi neuropatie (Edwards et al., 2008; Ziegler, 2008). Mezinárodní multicentrická studie (The ADVANCE Collaborative Group, 2008) sledovala celkem 11 140 pacientů s DM2. Po 5 letech sledování byla zjištěna 10% relativní redukce makro i mikrovaskulárních komplikací a 21% redukce nefropatií. Intenzivní léčba ale neovlivnila progresi polyneuropatie (obrázek 1). Dánská studie sledovala 160 pacientů s DM2 (80 s intenzivní multifaktoriální intervencí a 80 s konvenční léčbou) po dobu 13 let (Gæde et al., 2008). Ve skupině s intenzivní léčbou došlo ke snížení vaskulárních komplikací, určitý vliv byl i na autonomní neuropatie, ale nebyl zjištěn žádný efekt na periferní neuropatie (obrázek 2).

V 10leté britské studii, zahrnující 3 867 nemocných s recentně diagnostikovaným DM2, intenzivní léčba sulfonyleureou nebo inzulinem vedla k 25% redukci mikrovaskulárních komplikací oproti dietní léčbě, i když za cenu poněkud vyšší frekvence hypoglykemických komplikací, zejména ve skupině léčené inzulinem (UKDPS group, 1998). Studie ale nebyla blíže zaměřena na diabetickou neuropatii.

Obrázek 2. Srovnání výskytu periferní neuropatie u DM2 při intenzivní a konvenční léčbě v dlouhodobém sledování (Gæde et al., 2008)



Přestože nejsou přesvědčivé důkazy o vlivu intenzivní léčby na neuropatii u DM2, kompenzace diabetu se považuje stále za zásadní. Kompenzovaný diabetik by měl mít HbA1c pod 4,5 % (resp. 43–53 mmol/mol podle nových jednotek), glykémii na lačno pod 6 mmol/l a po jídle pod 8 mmol/l.

Ovlivnění kardiovaskulárních rizikových faktorů

Řada studií prokázala, že existence ovlivnitelných (arteriální hypertenze, kouření, celkový cholesterol, low-density (LD) a high-density (HD) cholesterol) a neovlivnitelných (mužské pohlaví) rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, stejně jako samotná přítomnost kardiovaskulárního onemocnění, představují nezávislé zvýšené riziko rozvoje diabetické polyneuropatie (Tefaye et al., 2005; Elliott et al., 2009; Wiggins et al., 2009; Zilliox et Russell, 2011).

Změna životního stylu

„The Diabetes Prevention Program“ studie prokázala, že intenzivní dieta vedoucí k redukci hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity vedou u prediabetu, tj. u poruchy glukózové tolerance (IGT) nebo abnormální glykémie na lačno (IFG), k redukci rizika rozvoje DM2 o 58 %, zatímco snížení rizika v případě snížení glykémie metforminem bylo poloviční (Knowler et al., 2002).

The Impaired Glucose Tolerance Causes Neuropathy studie prokázala, že u nemocných s prediabetem (IGT nebo IFG), kteří redukovali hmotnost a/nebo zvýšili fyzickou aktivitu a současně u nich došlo ke zlepšení metabolické kontroly, bylo prokázáno zpomalení progresu neuropatie. Hodnocení intraepidermální hustoty nervových vláken pomocí kožní biopsie ukázalo, že uvedené změny životního stylu vedly dokonce ke zvýšení počtu intraepidermálních nervových vláken a ukázaly význam léčebné intervence v časných stádiích poruchy glukózového metabolismu (Smith et al., 2006).

Alfa-lipoová (thioktová) kyselina (ALA)

ALA je antioxidantem s účinky koenzymu mitochondriálních multienzymových komplexů (koenzym cyklu trikarboxylových kyselin) a u zvířecích modelů diabetu snižovala výskyt makro i mikrovaskulárních komplikací. Lze ji proto řadit mezi potenciálně podpůrnou patogenetickou léčbu. Efekt ALA byl prokázán v multicentrické a randomizované studii ALADIN III (zlepšení Neuropathy impairment score – NIS) (Ziegler et al., 1999), ve studii SYDNEY2 již u dávky 600 mg perorálně došlo ke snížení jak NIS, tak i Total symptom score (TSS) (Ziegler et al., 2006). Studie DEKAN prokázala po léčbě ALA zlepšení parametrů spektrální analýzy variability srdeční frekvence (Ziegler et al., 1997). Metaanalýza 716 případů léčených 600 mg ALA denně intravenózně rovněž prokázala signifikantní efekt na TSS a NIS (Ziegler et al., 2004). Recentní studie s perorální medikací ALA 600 mg/d však prokázala jen nesignifikantní efekt na diabetickou neuropatii (Ziegler et al., 2011).

Holandští autoři (Mijnhout et al., 2012) provedli metaanalýzu a kritické zhodnocení studií s kyselinou thioktovou a pouze čtyři studie hodnotili z metodologického hlediska jako relevantní (dvě s i.v. a dvě s perorální aplikací). Uzavírají, že jsou podporující důkazy pro snížení neuropatické bolesti po 3týdenní i.v. aplikaci 600 mg/d kyseliny thioktové, ale zlepšení po 3–5týdenním perorálním užívání ≥ 600 mg/d pravděpodobně není klinicky relevantní. Studie s ALA nebyly primárně zaměřeny na bolest, a proto ALA se vesměs považuje za podpůrnou medikaci (Zilliox et Russell, 2011).

Thiamin

Mezi podpůrnou léčbu lze do určité míry zařadit také thiamin. Metabolismus glukózy je závislý na thiaminu, který je jedním ze základních kofaktorů karbohydrátového metabolismu. U diabetiků bývá často jeho deficit a při hyperglykémii se proto aktivují alternativní metabolické cesty (Thornalley et al., 2007; Page et al., 2011). Thiamin zlepšuje endoteliální funkci a redukuje oxidativní stres. Určitý efekt na diabetickou neuropatii prokázala 6týdenní německá studie (Stracke et al., 2008), hlavně při používání vyšších dávek (benfothiamin 600 mg/d). Došlo zejména ke zlepšení pozitivních senzitivních symptomů i bolestí. Současně se však doporučuje i potvrzení efektu dalšími studiemi.

Nové léčebné možnosti

Inhibitory aldózoreduktázy jsou zkoušeny v léčbě diabetické neuropatie již 3 desetiletí.

Tabulka 1. Doporučená léčba bolestivé diabetické neuropatie podle českého standardu (Bednařík et al., 2011)

Bolestivý syndrom	Doporučené léky 1. volby	Doporučené léky 2. a 3. volby
Bolestivé diabetické neuropatie	TCA (amitriptylin, nortriptylin), modulátory kalciových kanálů (pregabalin gabapentin), SNRI (duloxetin*, venlafaxin)	2. volba – opioidy, tramadol, kyselina thioktová**, 3. volba – antiepileptika (karbamazepin, fenytoin), dextrometorfan

TCA – tricyklická antidepresiva; SNRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; *duloxetin jen pro bolestivou diabetickou neuropatii

**kyselina thioktová pouze u bolestivé diabetické polyneuropatie; průkaz existuje zejména u i.v. aplikace

Tabulka 2. Přehled léků doporučených AAN k léčbě bolestivé diabetické neuropatie (Brill et al., 2011)

Doporučené léky a dávky	Nejsou doporučovány
Úroveň A Pregabalin 300–6 300 mg/d	Oxkarbazepin
Úroveň B Gabapentin 900–3 600 mg/d	Lamotrigin
Venlafaxin 75–225 mg/d	Lakosamid
Duloxetin 60–120 mg/d	Klonidin
Amitriptylin 25–100 mg/d	Mexiletin
Valproát 600–1 200 mg/d	
Morfin titrace do 120 mg/d	
Tramadol 210 mg/d	
Oxykodon, prům. 27 mg/d, max. 120 mg/d	
Kapsaicin 0,075% 4xd	

Doporučený algoritmus léčby bolestivé diabetické neuropatie podle Torontského expertního panelu (Tefsaye et al., 2011) je znázorněn na obrázku 3 a tabulka 3 doplňuje úpravu pro konkrétního nemocného

Řada z nich prokázala dílčí efekt, avšak byla stažena pro závažné nežádoucí účinky. Ranirestat a fidarestat prokázaly zlepšení motorického, avšak nikoli senzitivního vedení (Brill et al., 2009). Efekty **nervového růstového faktoru a transferu genu pro vaskulární endoteliální růstový faktor** zjištěné in vitro a v experimentu nebyly potvrzeny v klinických studiích.

Symptomatická léčba bolestivé diabetické neuropatie

Farmakoterapie neuropatické bolesti není ani v současné době zcela uspokojivá, signifikantní úlevu dosáhne podle některých údajů méně než polovina nemocných. Obecně je poddiagnostikována a často neadekvátně nebo nedostatečně léčena. V současné době je k dispozici několik doporučení pro léčbu neuropatické bolesti, které byly vypracovány na základě průkazných výsledků (evidence-based medicine). Jde o doporučení Evropské federace neurologických společností (Attal et al., 2010), Mezinárodní asociace pro studium bolesti (Dworkin et al., 2007; Finnerup et al., 2010), Britské doporučení (NICE 2011), Kanadské (Moulin et al., 2007) a Japonské společnosti (Hosokawa et al., 2011) a i recentní český standard (Bednařík et al., 2011) – tabulka 1. Doporučení Americké akademie pro neurologii (Brill et al., 2011) a Torontského expertního panelu (Tefsaye et al., 2011) jsou zaměřena přímo na bolestivou diabetickou neuropatii. Vzhledem

k tomu, že všechna doporučení vycházejí z výsledků provedených klinických studií, nejsou mezi jednotlivými doporučeními zásadní rozdíly.

Tricyklická antidepresiva (TCA) patří stále ke zlatému standardu při léčbě neuropatické bolesti. Kromě základního mechanismu jejich efektu – blokády zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu – k jejich účinnosti u neuropatické bolesti může přispívat i interakce s natriovými kanály a NMDA receptory. Začíná se obvykle **amitriptylinem**, vždy malými dávkami 12,5–25 mg na noc, čímž se překlene počáteční tlumivý efekt. Dávky se postupně zvyšují podle tolerance, pomalu, obvykle v týdenních intervalech. Bohužel nežádoucí účinky TCA jsou poměrně časté (sucho v ústech, tachykardie, obstrukce i retence moči, u starších osob i poruchy kognitivních funkcí, arytmie a posturální hypotenze). Americká geriatrická společnost proto nedoporučuje užívat TCA u starších nemocných, zejména ≥ 75 let. Z **antidepresiv typu SNRI**, kombinovaných inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, byl pozitivní efekt u bolestivé diabetické neuropatie publikován u duloxetinu a venlafaxinu.

Výsledky tří studií prokázaly, že **duloxetin** je účinný u bolestivé diabetické neuropatie a přibližně 50% pacientů dosáhne alespoň 50% redukci bolesti (Lunn et al., 2009; Tefsaye et al., 2011; Marcus, 2011). Duloxetin je obecně dobře tolerován a mezi nejčastější nežádoucí účinky patří nauzea, somnolence, zácpa, mohou se

také vyskytnout závratě, sucho v ústech nebo nechutenství (Hall et al., 2010). Doporučuje se pomalá titrace od 30 mg/d na běžnou terapeutickou dávku 60 mg 1 × d. Na trhu v ČR však není 30mg Cymbalta dostupná, jen kapsle o síle 60 mg. Počáteční nauzea se však dá redukovat podáváním Cymbalty s jídlem (Whitmyer et al., 2007). U nemocných, kteří neodpovídají dostatečně na dávku 60 mg/d, je možno zvýšit i na 2 × d (120 mg/d) a je možno docílit efekt u dalších 30% pacientů (Skliarevski et al., 2009). Kontraindikací jsou jaterní poruchy, renální insuficience (clearance kreatininu < 30 ml/min) a glaukom. Při srovnání měl duloxetin i amitriptylin podobné výsledky na redukci bolesti, přestože byly v dané studii podávány relativně malé dávky (duloxetin maximálně 60 mg a amitriptylin 50 mg). Dobrý efekt byl u duloxetinu u 59% pacientů, u amitriptylinu u 55% (Boulton, 2011).

Mezi další možnosti léčby první volby patří **modulátory α2-δ podjednotky kalciových kanálů**, mezi které patří gabapentin a zejména pregabalin. Modulací napětím řízených Ca²⁺ kanálů redukuje influx kalcia do terminálního neuronu, a tím sekreci excitačních mediátorů (zejména glutamátu, noradrenalinu, serotoninu, dopaminu a substance P). Počáteční dávka **gabapentinu** je 300 mg/d, během týdne se doporučuje zvyšovat až na 900 mg, maximální dávka dle tolerance bývá 1 600 až 3 600 mg/d. Mezi nežádoucí účinky patří hlavně somnolence, závratě a někdy ataxie.

Pregabalin má podobný farmakologický profil, ale 6 × silnější vazebnou afinitu na α2-δ podjednotku a výhodnější farmakokinetiku, což umožňuje používat nižší dávky a pouze 2 × d. Používá se v dávkách 150–600 mg/d, efekt je závislý na dávce (dávka 150 mg/d je většinou nedostatečná) a průměrná doba do signifikantní redukce bolesti bývá 4–5 dnů. Data ze sedmi randomizovaných kontrolovaných studií potvrdily účinnost i bezpečnost pregabalinu (Freeman et al., 2008). Nejčastější nežádoucí účinky při terapii pregabalinem jsou závratě, ospalost, sucho v ústech, periferní otoky a nárůst hmotnosti a jejich výskyt je závislý na dávce. Kromě redukce bolesti je významné, že se zlepšují i poruchy spánku, které patří k častým komorbiditám u neuropatické bolesti (Roth et al., 2010). Při nepřímém srovnání duloxetinu a pregabalinu nebyl zjištěn rozdíl v průměrném 24h skóre bolesti. Byl ale rozdíl ve škále celkového klinického dojmu (Clinical Global Impression – CGI) a škále celkového hodnocení dojmu změny pacientem (Clinical Global Impression of Change) ve prospěch pregabalinu. Naopak při hodnocení výskytu závratí byl preferován duloxetin (Quilici et al., 2009). Pregabalin, ale

Tabulka 3. Specifikace léčby podle Torontského expertního panelu pro jednotlivé nemocné (Tesfaye et al., 2011)

	Typ poruchy	Kontraindikace
Komorbidita	Glaukom	TCA
	Ortostatická hypotenze	TCA
	Kardiovaskulární poruchy	TCA
	Jaterní poruchy	Duloxetin
	Edémy	Pregabalin, gabapentin
Další faktory	Nejistota, pády	TCA
	Vzestup hmotnosti	TCA, pregabalin, gabapentin
	Cena	Duloxetin, pregabalin

Tabulka 4. Léčba bolestivé neuropatie s přihlédnutím ke komorbiditám, nežádoucím účinkům a metabolismu léků (Ziegler, 2008)

	Duloxetin	Pregabalin	TCA	Opioidy	Kys. thioktová
Deprese	+	n	+	n	n
Obezita	n	-	-	n	n
Anxiózní poruchy	+	+	?	?	?
Poruchy spánku	+	+	+	+	?
ICHS	n	n	-	n	n
Autonomní neuropatie	?	?	-	-	+
Glykémie na lačno	(-) *	n	(-) *	?	n**
Jaterní poruchy	-	n	§	§	n
Renální insuficience	-	úprava dávky	§	§	n
Lékové inertace	-	n	-	n	n

Vliv: + příznivý; - nepříznivý; n – neutrální; ? – není známo; *možné mírné zvýšení; **možné mírné snížení; § závisí na individuálním léku. ICHS – ischemická choroba srdeční

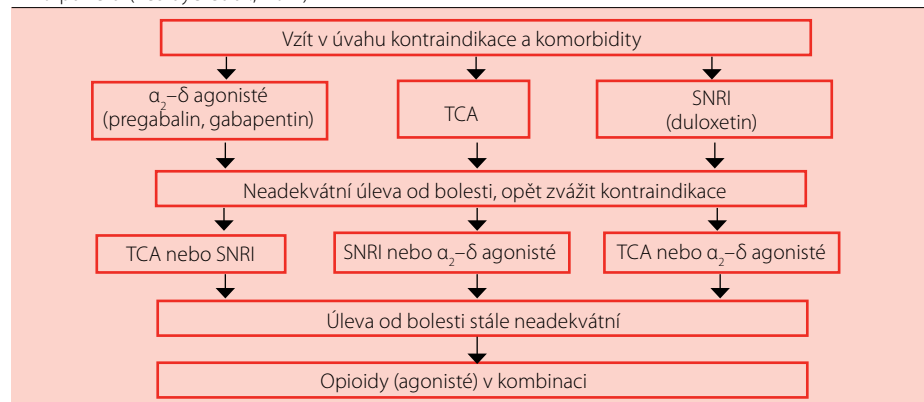
i duloxetin, může mít efekt i tam, kde předchozí gabapentin v léčbě selhal nebo měl jen nedostatečný efekt (Tanenberg et al., 2011).

Ve dvou studiích byla prokázána redukce bolesti u derivátů kyseliny valproové (Brill et al., 2011)

Opioidy jsou považovány za léky druhé až třetí volby, ale mohou některým pacientům významně pomoci, některé typy neuropatických bolestí jsou opioid-senzitivní. Přednost mají mírné opioidy (kodein, tramadol) a ze silných opioidů agonisté μ receptorů (morfin, fentanyl, oxykodon, hydromorfon). Jako 3. volbu lze použít také bupropion (inhibitor zpětného

vychytávání noradrenalinu a dopaminu) nebo dextrometorfan (antagonista NMDA receptorů).

U neuropatické bolesti, která je lokalizována na malou oblast, je vhodná **lokální léčba**, zejména u hyperalgie a alodynii. Výhodou je podstatně menší výskyt nežádoucích účinků a možnost event. kombinace se systémovou léčbou, kde většinou stačí menší dávky. Lidokain snižuje excitabilitu C a A δ vláken a k dispozici je **5% lidokainová náplast** (Baron et al., 2009). Aplikuje se na bolestivé místo 1 krát denně na dobu až 12 hodin, následný interval bez náplasti musí trvat nejméně 12 hodin a pak lze aplikaci opakovat. Kapsaicin je selektivní agonista vaniloidního receptoru TRPV1.

Obrázek 3. Doporučený algoritmus léčby bolestivé diabetické neuropatie podle Torontského expertního panelu (Tesfaye et al., 2011)

Počátečním účinkem je stimulace kožních nociceptorů exprimujících TRPV1. Vysoké dávky kapsaicinu vedou nejprve k nadměrné stimulaci a následné desenzitizaci těchto receptorů a inhibici bolesti. Kapsaicinem vyvolané změny v kožních nociceptorech jsou reverzibilní a jejich normální funkce se navrácí během několika týdnů. Účinnost byla prokázána u **8% kapsaicinové náplasti** (Backonja et al., 2008). Náplast se aplikuje jednorázově po dobu 30–60 minut a aplikaci je možno dle potřeby opakovat za 10–12 týdnů.

AAN (Brill et al., 2011) doporučuje k léčbě **bolestivé diabetické neuropatie** (tabulka 2) podle klasifikace doporučení v úrovni A: pregabalin a další léky v úrovni B: amitriptylin, duloxetin, venlafaxin, gabapentin, deriváty kyseliny valproové, morfin, tramadol, oxykodon a 0,075% kapsaicin. Venlafaxin může být přidán ke gabapentinu pro lepší účinnost (úroveň C). Oxkarbazepin, lamotrigin, klonidin a mexiletin považují za neefektivní.

V tabulce 4 je shrnut vliv komorbidit na výběr léků k ovlivnění bolestivé diabetické neuropatie.

Základní zásady symptomatické léčby neuropatické bolesti

- Zvolit lék první volby podle žádaného efektu i možných nežádoucích účinků („risk and benefit ratio“). Vždy vzít v úvahu případné komorbidity.
- Podávat léky v dostatečné dávce. Začít vždy malou dávkou, kterou lze postupně a pomalu zvyšovat („start low, go slow“). Neúčinnost léku konstatovat až při dosažení terapeutické dávky.
- Pokud se přidává další lék, tak vždy pouze jeden. Kombinací léků však můžeme někdy docílit větší efekt nežli při izolované medikaci.

Literatura

1. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM. 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. *Diab Care* 2010; 33: 1090–1096.
2. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–1123.
3. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P Jr, Rauck R, Tobias J. NGX-4010 C116 Study Group. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1106–1112.
4. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Clin Drug Invest* 2009; 29: 231–241.

5. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5 % lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1663–1676.
6. Bednářik J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75(108): 93–101.
7. Boulton AJM. Is duloxetine more effective than amitriptyline for painful diabetic neuropathy? *Curr Diab Rep* 2011; 11: 230–232.
8. Bril V, Hirose T, Tomioka S, Buchanan R. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetestes Care* 2009; 32: 1256–1260.
9. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2011; 76: 1758–1765 (*Muscle Nerve* 2011; 6: 910–917).
10. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237–251.
11. Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, Litchy WJ, Dyck PJ, Klein CJ, Rizza RA, Pach JM, Klein R, Larson TS, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2282–2288.
12. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ 3rd, Service FJ. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993; 43: 817–824.
13. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacol Therapeut* 2008; 120: 1–34.
14. Elliott J, Tesfaye S, Chaturvedi N, Gandhi RA, Stevens LK, Emery C, Fuller JH. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 2009; 32: 1896–1900.
15. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150: 573–581.
16. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448–1454.
17. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591.
18. Habib AA, Brannagan TH III. Therapeutic Strategies for Diabetic Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 92–100.
19. Hall JA, Wang F, Oakes TMM, Utterback BG, Crucitti A, Acharya N. Safety and tolerability of duloxetine in the acute management of diabetic peripheral neuropathic pain: analysis of pooled data from three placebo-controlled clinical trials. *Expert Opin. Drug Saf* 2010; 9: 525–537.
20. Hosokawa T, Iseki M, Okuda Y, Kato J, Saeki S, Sumitani M, Hirose M, Fukui S, Yamaguchi S. Guidelines for the Pharmacologic Management of Neuropathic Pain. Japan Society of Pain Clinicians 2011.
21. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK prospective diabetes study (UKPDS) group. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
22. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, Jensen TS, Rowbotham MC, Sang CN, Ziegler D, McQuay HJ. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007; 29 Suppl: 2536–2546.
23. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
24. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane database of systematic reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub2.
25. Marcus DA. Duloxetine use in painful conditions. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1333–1340.
26. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 310–318.
27. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; Article ID 456279: 1–8.
28. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, Coderre T, Morley-Forster PK, Stinson J, Boulanger A, Peng P, Finley GA, Taenzer P, Squire P, Dion D, Chokkan A, Gilani A, Gordon A, Henry J, Jovey R, Lynch M, Mailis-Gagnon A, Panju A, Rollman GB, Velly A. Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain – consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007; 12: 13–21.
29. NICE Neuropathic Pain Clinical Guidelines. Available at www.nice.org.uk/guidance/CG96. Last accessed date March 16, 2011.
30. Page GLJ, Laitch 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: 684–690.
31. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, Sommer C, Cleary PA, Lachin JM, Herman WH. DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the diabetes control and complications Trial/Epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009; 119: 2886–2893.
32. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, TK, Garcia-Cebrian A, Monz B. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurology* 2009; 9: 6.
33. Roth T, van Seventer R, Murphy TK. The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26: 2411–2419.
34. Skljarevski V, Desai D, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ, Gross JL, Ziegler D. Evaluating the maintenance of effect of duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 623–631.
35. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, Hamwi J, Pollari D, Bixby B, Howard J, Singleton JR. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diab Care* 2006; 29: 1294–1299.
36. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 600–605.
37. Tanenberg RJ, Irving GA, Risser RC, Ahl J, Robinson MJ. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 615–624.
38. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH. EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–350.
39. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Backonja M, Vinik AI, Boulton AJM. On behalf of the Toronto expert panel on diabetic neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Reviews* 2011; 27: 629–638.
40. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
41. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The diabetes control and complications trial research group. *Ann Intern Med* 1995; 122: 561–568.
42. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
43. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Ali H, Rabbani N, Antonyunil A, Larkin J, Ahmed A, Rayman G, Bodmer CW. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007; 50: 2164–2170.
44. Whitmyer VG, Dunner DL, Kornstein SG, Meyers AL, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, Gonzales JS, Greist JH. A comparison of initial duloxetine dosing strategies in patients with major depressive disorder. *J. Clin Psychiatry* 2007; 68: 1921–1930.
45. Wiggins TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009; 58: 1634–1640.
46. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN study). *Deutsche kardiale autonome neuropathie. Diab Care* 1997; 20: 369–373.
47. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, Kerum G, Malessa R. 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. Diab Care* 1999; 22: 1296–1301.
48. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a metaanalysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–121.
49. 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 alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diab Care* 2006; 29: 2365–2370.
50. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. How far have we come? *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl. 2): S255–S261.
51. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJM, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R, Tritschler H, Munzel U, Maus J, Schütte K, Dyck PJ. 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.
52. Zilliox L, Russell JW. Treatment of Diabetic Sensory Polyneuropathy. *Curr Treat Options N* 2011; 13: 143–159.

prof. MUDr. Josef Bednářik, CSc.
 Neurologická klinika LF MU a FN Brno
 Jihlavská 20, 625 00 Brno
jbednar@fnbrno.cz

