

Hernyák Marcell dr.¹, Pető Attila dr.², Sztanek Ferenc dr.¹

¹Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet,
Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

²Borsod-Abaúj Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház,
Semmelweis Kórház, III. sz. Belgyógyászati Osztály, Miskolc

A fájdalmas diabéteszes neuropátia oki és tüneti kezelése

A DIABÉTESZES NEUROPÁTIA A CUKORBETEGEK KÖRÜLBELÜL EGYHARMADÁT ÉRINTI, NEUROPÁTIÁS FÁJDALOMMAL ÉS LÁBFEKÉLY KIALAKULÁSÁVAL, AZ ÉLETMINŐSÉG CSÖKKENÉSÉVEL ÉS MEGNÖVEKEDETT HALÁLOZÁSI KOCKÁZATTAL TÁRSUL. A DIABÉTESZES SZENZOMOTOROS POLINEUROPÁTIA KLINIKAI DIAGNÓZISA A NEUROPÁTIÁS TÜNETEK ÉS FÁJDALOM ALAPJÁN MEGHATÁROZHATÓ. A DIABÉTESZES NEUROPÁTIA KEZELÉSE SORÁN LEGFONTOSABB AZ ÉLETMÓD VÁLTÁS, A CUKORBETEGSÉG OPTIMÁLIS BEÁLLÍTÁSA ÉS MULTIFAKTORIÁLIS KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATI TÉNYEZŐK TERÁPIÁJA. A PATOGENETIKAILAG ORIENTÁLT FARMAKOTERÁPIA SORÁN AZ ALFA-LIPONSAV ÉS BENFOTIAMIN ALKALMAZÁSÁRA, A TÜNETI KEZELÉS ESETÉN A NEUROPÁTIÁS FÁJDALOM CSÖKKENTÉSÉRE (ANTIDEPRESSZÁNSOK, ANTIKONVULZÁNSOK, OPIOIDOK, KAPSAZICIN TAPASZ ÉS EZEK KOMBINÁCIÓI), VALAMINT A NEM GYÓGYSZERES KEZELÉSRE VAN LEHETŐSÉGÜNK.

Bevezetés

A diabéteszes neuropátia a perifériás idegrendszer szomatikus és/vagy vegetatív rostjait érintő betegség, amely a cukorbetegség talaján alakul ki, kialakulásában más, perifériás idegkárosodást kiváltó kóroki tényező nem azonosítható (1). A leggyakoribb formája a diabéteszes szenzomotoros polineuropátia (DSPN), amely a cukorbetegség mintegy harmadát érinti (2). Krónikus perifériás neuropátiás fájdalom alatt olyan, legálább három hónapon át fennálló állandó vagy visszatérő fájdalmat értünk, amely a környéki szomatoszenzoros idegrendszer sérülése vagy betegsége miatt alakul ki. A cukorbetegség mintegy negyedében fordul elő krónikus fájdalommal járó DSPN (2). A klinikailag igazolt DSPN nemcsak az összhálózás vagy a diabéteszes láb szindróma kockázati tényezője, hanem a kardiovaszkuláris betegségek kialakulását is megelőzheti (3). A DSPN szimmetrikusan és disztálisan az alsó és felső végtagokban jelentkező, szenzoros és motoros jellegű polineuropátia, amelyet elsősorban a tartósan magas vércukorszint okozta glükototoxicitás és a klasszikus kardiovaszkuláris kockázati tényezők következtében kialakuló endotheldiszfunkció idéz elő (4). A DSPN gyakran jár együtt

autonóm idegrendszeri érintettséggel, amely kezdetben lassan és tünetszegényen alakul ki, majd megfelelő kezelés nélkül progresszív és tartós kardiovaszkuláris betegség kialakulásához vezethet. A DSPN kivizsgálása magában foglalja az általános és neurológiai kórtörténetet, a lábak fizikális vizsgálatát, valamint egyszerű, szemikvantitatív, ágy mellett használható eszközökkel végzett neurológiai vizsgálatot (1).

DSPN és a neuropátiás fájdalom kezelése

A DSPN kezelése három fő elven nyugszik: (a) cukorbetegség optimális kezelése, ideértve az életmódváltást, a hatékony vércukorkontrollt és a kardiovaszkuláris kockázati tényezőket, mint a hipertónia, diszlipidémia kezelését, (b) célzott gyógyszeres oki terápiát, és (c) tüneti fájdalomcsillapítást. A DSPN kezelésében alkalmazott gyógyszerek dózisait és mellékhatásait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

Diabéteszes neuropátia oki kezelése

A cukorbetegség hatékony kezelése a diabéteszes neuropátia progresszióját is lassíthatja. A Look AHEAD-tanulmány-

ban azon elhízott vagy túlsúlyos 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) szenvedő résztvevők között, akik az intenzív életmód-intervenciós ágon jelentősebb testsúlycsökkenést értek el az alacsonyabb kalóriabevitel és a fokozott fizikai aktivitás révén, kevésbé hangsúlyos neuropátiás tünetek voltak észlelhetőek a kontrollcsoporttal összehasonlítva (5). A DCCT/EDIC tanulmányban az intenzifikált inzulinkezeléssel elért közel normális vércukorszint a DSPN progresszióját csökkentette az 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetében (6). Ezek alapján a nemzetközi ajánlások kívánatosnak tartják a vércukorszint optimalizálását annak érdekében, hogy csökkenthessük a DSPN progresszióját cukorbetegségben (1, 4).

Célzott gyógyszeres oki terápia

A diabéteszes neuropátia patogenezisében a tartósan magas vércukorszint és a kóros szérumban lipidek a mitokondriumokban felhalmozódó szubsztát-túlsúlyt eredményeznek, ami mitokondriális diszfunkcióhoz, valamint reaktív oxigéngyökök és reaktív karbonilok túlermeléséhez vezet, amelyek sejtmagi DNS-károsodást okoznak, és aktiválódnak az aldóz redukáz és a po-

1. TÁBLÁZAT: A DSPN KEZELÉSÉBEN ALKALMAZOTT GYÓGYSZEREK DÓZISAI ÉS MELLÉKHATÁSAI A KLINIKAI GYAKORLATBAN

GYÓGYSZER	GYÓGYSZER- CSOPORT	KEZDŐ DÓZIS (mg/nap)	FENN- TARTÓ DÓZIS (mg/nap)	ADAGOLÁS	MAXIMÁLI- SAN ENGE- DÉLYEZETT ADAG (mg/nap)	GYAKORIBB MELLÉKHATÁSOK
Céltzott 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	serotonin- és noradrenalin- visszavétel-gátló	30	60	naponta egyszer	120	Álmosság, fejfájás, hányinger, szájszárazság
Venlafaxin	serotonin- és noradrenalin- visszavétel-gátló	37,5	150–225	2-3 adagra osztva	375	Álmatlanság, 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, ortosztatikus hipotenzió, remegés, akkomodatív diszfunkció, orrdugulás
Tramadol	parciális μ-opioid, serotonin- 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

li(ADP-ribóz) polimeráz-1 a citotoxikus és regeneratív folyamatok során (7). A kulcsfontosságú glikolitikus enzimek oxidatív stressz okozta gátlása aktiválja a diabéteszes neuropátia kialakulásában érintett fő anyagcsere-útvonalakat: poli(ol)-útvonalat, hexózamin-útvonalat, protein-kináz C aktivitást és az előrehaladott glikációs végtermékek felhalmozódását (8). 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 (9).

Világszerte számos országban az antioxidáns alfa-liponsav és az előrehaladott glikációs végtermékek felhalmozódását gátló benfotiamin a DSPN kezelésére törzskönyvezett készítmények (10, 11). A poli(ADP-ribóz) polimeráz inhibitor actovegin csak Oroszországban és néhány kelet-európai országban van engedélyezve, míg az aldóz-reduktáz inhibitor epalrestat csak Japánban és Indiában került forgalomba (12, 13). Számos metaanalízis igazolta, hogy a parenterálisan adott alfa-liponsav-infúzió javította a neuropátiás tüneteket már 1-3 hetes alkalmazást követően. Ezenkívül a tartós orális alfa-liponsav kezelés csökkentette a DSPN fő tüneteit, ideértve a fájdalmat, a paresztéziákat és a zsibbadást is (14, 15). A NATHAN 1 vizsgálatban enyhe és közepes mértékű, nagyrészt tünetmentes DSPN-ben szenvedő betegek körében az idegi károsodás mértékének javulását mutatták ki 4 éves alfa-liponsav-kezelés hatására (16). Ezzel szemben a szintén antioxidáns E-vitamin nem csökkentette a neuropátiás tüneteket 1 évig tartó kezelés során (17). A BENDIP-tanulmány azt mutatta ki, hogy a neuropátiás tünetek javultak 6 hetes benfotiamin napi 2x300 mg adaggal történő kezelés hatására (18).

Fájdalmas neuropátia tüneti kezelése

A neuropátiás fájdalom gyógyszeres kezelése során a gondos dózisztitrálással lehet a megfelelően hatékony készítményt kiválasztani a mellékhatások figyelembe vételével. A hatástalanságot

csak a megfelelő dózis alkalmazása mellett, 2-4 hét kezelés után lehet értékelni. Mivel a klinikai vizsgálatok során bármely monoterápia esetén maximum 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 gyógyszerre is (19).

A legújabb terápiás ajánlás szerint a fájdalommal járó DSPN kezelésére és általában a neuropátiás fájdalomra vonatkozóan leggyakrabban ajánlott gyógyszer-csoportok a feszültségfüggő kalciumcsatorna $\alpha 2\delta$ alegységre ható ligandok (gabapentinoidok: pregabalin, gabapentin), a szerotonin- és noradrenalin-visszavétel-gátlók (elsősorban a duloxetin és venlafaxin), és a triciklusos antidepresszánsok (elsősorban az amitriptilin) (20). Az iránymutatás elsőként választandó vagy másodvonalonban ajánlja ezeket a készítményeket, azonban meg kell jegyezni, hogy egy korábban megjelent rendszerező szakirodalmi áttekintés alapján a neuropátiás fájdalom csökkentésére a duloxetin, venlafaxin csupán közepes, a triciklikus antidepresszánsok és a pregabalin pedig gyenge erősségű evidenciával rendelkeztek, gabapentin nem is szerepelt az ajánlott készítmények között (21). 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 alfa-liponsav hatékonyabbnak bizonyultak a placebohoz képest a neuropátiás fájdalom csillapításában (22). Ezen ellentmondásokra tekintettel a hatékonyság vizsgálatára és az ajánlások harmonizációjára nagyobb erőfeszítéseket kellene tenni a jövőben.

Gabapentinoidok

A pregabalin a leggyakrabban vizsgált tüneti terápiás gyógyszer a DSPN esetében. A gabapentinnel ellentétben lineáris, dózisfüggő felszívódást mutat a te-

rapiás tartomány eléréséig, és gyorsabban feje ki a hatását (1). A pregabalin és a gabapentin alkalmazható májelégtelenségben és dóziscsökkentéssel veseelégtelenségben is. Alkalmazása során súlygyarapodást, ödémaképződést és központi idegrendszeri mellékhatásokat, például álmodást vagy szédülést válthat ki. Körültekintéssel kell alkalmazni súlyos szívelégtelenségben, vagy pioglitazon szedése mellett. A mellékhatások gyakrabban fordulnak elő a dózis növelésével, de az életkorral nem mutat összefüggést (23).

Triciklusos antidepresszánsok

A triciklusos antidepresszánsok által biztosított fájdalomcsillapítás feltételezett mechanizmusa a norepinefrin és/vagy szerotonin újrafelvételének gátlása a központi leszálló fájdalom szabályozó rendszerek szinapszisaiban, valamint a gerincvelői N-metil-D-aszpartát receptor gátlása révén alakulhat ki. A triciklusos antidepresszánsok közül az amitriptilint széles körben használják a neuropátiás fájdalom mérséklésére (24). A leggyakoribb mellékhatások közé tartoznak a fáradtság, a szájszárazság és a súlygyarapodás. Ellenjavallt ortosztatikus hipotenzió, prosztata-hiperplázia, zárt zugú glaukóma, instabil angina, közelmúltban történt szívizominfarktus, szívelégtelenség, kamrai ritmuszavar, jelentős szívingerületvezetési zavar vagy hosszú-QT szindróma esetén. Az antikolinerg mellékhatások súlyosbíthatják a kardiovaszkuláris rendszer és a vastagbél autonóm neuropátiáját, ezért az időseknél kerülni kell a 100 mg feletti dózisokat.

Szerotonin- és noradrenalin-visszavétel-gátlók

Számos klinikai vizsgálat igazolja a duloxetin hatékony és klinikailag jelentős mértékű fájdalomcsökkentő hatását a DSPN-ben szenvedő cukorbetegnek (21, 22, 25). Előnyös a depresszióra kifejtett kedvező hatása is, ami gyakori társbetegség a fájdalom DSPN-ben szenvedő betegeknél, és ellentétben a triciklusos antidepresszánsokkal és a gabapentinoidokkal, ez a készítmény nem okoz súlygyarapodást (20). A duloxetint kerülni kell májelégtelenségben

vagy súlyos vesebetegségben. A leggyakoribb mellékhatások közé tartozik az álmoság, a fejfájás és a hányinger. A kezelés elhagyásakor jelentős megvonási tünetekre lehet számítani (26).

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 (27, 28). Mivel a tramadolnak szerotonin-visszavétel-gátló tulajdonsága van, nem alkalmazható szerotoninerg gyógyszerekkel együtt. Az opioidokkal végzett hosszú távú vizsgálatok során csekély fájdalomcsillapítást tapasztaltak, valószínűleg az opioid-tolerancia vagy az opioid okozta hyperalgézia miatt (29).

Helyi hatású fájdalomcsillapítók

A helyi fájdalomcsillapító kezelés alternatíva lehet a szisztémás farmakoterápiával szemben, mivel kevesebb mellékhatással és gyógyszerinterakcióval 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 (30). Egy randomizált kontrollált vizsgálatban kapszaicint tartalmazó 8%-os tapasz egyszeri 30 perces alkalmazása 3 hónapon át enyhítette a DSPN-es fájdalmat, szükség esetén 2-3 havonta megismételhető (31).

Egyéb lehetőségek

Az egyszerű fájdalomcsillapítók (például ibuprofén, diklofenák, paracetamol) nem számítanak hatásos kezelésnek a fájdalmas DSPN esetén. A kannabisz alapú gyógyszerek potenciális hátrányai meghaladhatják a kezelés lehetséges előnyeit a krónikus neuropátiás fájdalomban, a Sativex nevű kannabinoid vegyülettel való kezelés nem bizonyult hatékonynak DSPN okozta neuropátiás fájdalom esetén (32, 33).

A cukorbetegségben gyakran alakul ki D₃-vitamin, B₁₂-vitamin és egyéb B-vitamin-hiány, ilyenkor ezek pótlása kívánatos (34, 35). A B₁₂-vitamin pótlása a hiányállapotban szenvedő DSPN-betegeknél hatásosnak bizonyult a fájdalom intenzitásának és a sudomotoros funkciózavar mérséklésében (36). A túlzott B₆-vitamin-bevitel azonban neurotoxikus lehet (37).

A magnézium, mint természetes kalcium antagonist, gátolja az N-metil-D-aszpartát-receptort, cukorbetegségben és a DSPN esetén csökkent szérum-magnéziumszint figyelhető meg, ezért a magnéziumpótlás releváns lehet a magnéziumhiánnyal küzdő cukorbetegségben szenvedő betegek számára, de további tanulmányokra van szükség az általános következtetések levonásához (38).

Következtetések

Bár az elmúlt évtizedekben jelentős előrelépések történtek a DSPN patofiziológiájának megértésében, a neuropátia továbbra is aluldiagnosztizált és alulkezelt mikrovaszkuláris szövődmény cukorbetegségben. A DSPN terápia-jában rendelkezésre álló gyógyszerek hatékonysága korlátozott, a kezelésre vonatkozó ajánlások alapját képező rendszerszintű elemzésekből származó bizonyítékok gyakran nem kellően erősek. Ezért a nem gyógyszeres terápia mellett a célzott gyógyszeres oki terápia (alfa-liponsav és benfotiamin) és a fájdalmas neuropátia tüneti kezelésének korai és hatékony kombinációjával érhetünk el megfelelő eredményt a cukorbetegség esetén.

Irodalom

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* 2017;40:136–54.
2. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol* 2014;126:3–22.
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;53:519–23.
4. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285–93.
5. 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;60:980–8.
6. 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;37:31–8.
7. Biessels GJ, Brill 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.
8. Bonhof GJ, Herder C, Strom A, et al. Emerging Biomarkers, Tools, and Treatments for Diabetic Polyneuropathy. *Endocr Rev* 2019;40:153–92.
9. Boulton AJM, Kempner P, Ametov A, et al. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:327–33.
10. Balakumar P, Rohilla A, Krishan P, et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacol Res* 2010;61:482–8.

A teljes irodalomjegyzék megtalálható a gyógyszerésztovabbkepzes.hu weboldalon.